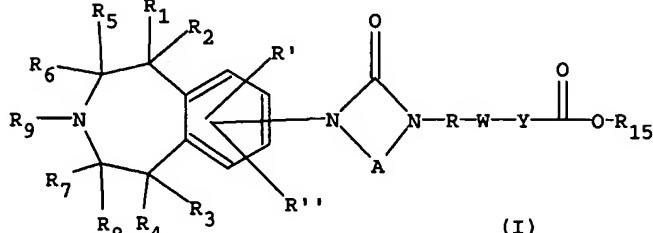


<p>96-160748/17 B02 THOMAE GMBH KARL 94.08.17 94DE-4429079 (96.02.22) C07D 403/04, A61K 31/55, C07D 223/16, 403/14, 401/14</p> <p>New benzazepinyl-cyclic urea derivs. - useful for treating cell aggregation diseases, including bone loss, thrombosis, tumours and inflammation C96-050815</p> <p>Addnl. Data: HIMMELSBACH F, AUSTEL V, PIEPER H, WEISENBERGER J, GUTH B</p>	<p>THOM 94.08.17 *DE 4429079-A1</p> <p>B(6-D4, 14-C3, 14-F1B, 14-F4, 14-F7, 14-G2B, 14-H1, 14-J1, 14-K1, 14-N1, 14-N17C, 14-S4) .9</p>  <p>(I)</p> <p>R₂, R₄, R₆, R₈ = H or alkyl; or R₁+R₂ or R₃+R₄ = O; R₅, R₇ = H, alkyl, aryl, COOH, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl; R₉ = H, 1-8C alkyl, 3-7C cycloalkyl, 3-7C cycloalkyl-(1-3C) alkyl or 3-6C alkenyl or 3-6C alkynyl (both opt. substd. by aryl and both</p>
--	---

with N not bonded to the unsatd. gp.), aryl-(1-3C)alkyl, alkyl (substd. by OH, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CN, carboxy, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, N-alkylaminocarbonyl, N,N-dialkylaminocarbonyl), alkoxy carbonyl, arylmethoxycarbonyl, formyl, acetyl, COCF₃ amidino or CO-O-C(R₁₁)(R₁₂)-OCOR₁₀;

R₁₀ = 1-8C alkyl, 5-7C cycloalkyl, aryl or aryl-(1-3C) alkyl;

R₁₁ = H, alkyl, 5-7C cycloalkyl or aryl;

R₁₂ = H or alkyl;

R = alkylene-arylene, 4-7C cycloalkyl (opt. substd. by 1 or 2 alkyl) or R_o;

R_o = 5-7C cycloalkylene with one CH replaced by N and the neighbouring CH₂ opt. replaced by CO (opt. mono- or di-substd. by alkyl);

Y = 1-6C alkylene (opt. substd. by one 2-4C alkenyl, 2-4C alkynyl, OH, NH₂, aryl, heteroaryl, 1-6C alkoxy, 1-6C alkylamino, 2-8C dialkylamino, NHR₁₃ or N(R₁₃)alkyl, or one or two 1-6C alkyl);

W = bond, O, S, SO, SO₂ or NR₁₄;

R₁₃ = 1-6C alkyl-carbonyl, 1-6C alkylsulphonyl, alkoxy-carbonyl, 5-7C cycloalkylcarbonyl, 5-7C cycloalkylsulphonyl, arylalkylcarbonyl, arylalkylsulphonyl, arylalkoxycarbonyl, arylcarbonyl or arylsulphonyl;

R₁₄ = H, alkyl, 3-7C cycloalkyl, 3-7C cycloalkyl alkyl, 3-7C cycloalkyl carbonyl, 3-7C cycloalkylsulphonyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroarylalkyl, alkylcarbonyl, alkylsulphonyl, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylsulphonyl or heteroaryl sulphonyl;

R₁₅ = H, 1-8C alkyl, aralkyl, 4-7C cycloalkyl, 3-7C cycloalkyl-alkyl, 9-12C benzocycloalkyl, aryl or COOCHR₁₇-OCOR₁₆;

R₁₆ = 1-6C alkyl, 1-6C alkoxy, 5-7C cycloalkyl, 5-7C cycloalkyl, aryl, aryloxy, aralkyl or arylalkoxy;

R₁₇ = H or alkyl;

the shortest distance between the R₉-substd. N and the COOR₁₅ gp. is 11 bonds;

aryl = phenyl (opt. substd. by 1 R₁₈ or 1-3 R₁₉, or 1R₁₈ and 1 or 2 R₁₉);

R₁₈ = CN, COOH, CONH₂, alkoxy carbonyl, alkyl carbonyl, alkylsulphenyl, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, alkylsulphonyloxy, perfluoroalkyl, perfluoroalkoxy, NO₂, NH₂, alkylamino, dialkylamino, alkylcarbonylamino, phenylalkylcarbonylamino, phenylcarbonylamino, alkylsulphonylamino, phenylalkylsulphonylamino, phenylsulphonylamino or amino sulphamoyl (all with the amino opt. mono or di substd. by alkyl);

| DE 4429079-A+/1

96-160748/17

R₁₉ = independently alkyl, OH, alkoxy, F, Cl, Br or I; or adjacent R₁₉+R₁₉ = 3-5C alkylene, 1,3-butadien-1,4-diyl or OCH₂O; arylene = phenylene opt. substd. as for aryl;

heteroaryl = 5-membered heteroaryl ring contg. 1-3 heteroatoms comprising an N, O or S atom and opt. 1 or 2 further N atoms, or a 6-membered heteroaromatic ring contg. 1-3 N atoms opt. with one or two CH=N gps. replaced with CONH (all opt. substd. by 1 or 2 alkyl and opt. with a F, Cl, Br, I, OH or alkoxy bonded to a C atom of the ring);

alkyl, alkylene and alkoxy have 1-4C unless otherwise specified; each C atom in alkylene and cycloalkylene is bonded to no more than one heteroatom;

provided that at least one of the conditions (a)-(e) is met:

(a) at least one of R₁-R₈ is not H;

(b) A = 2-3C alkylene (opt. substd. by oxo, opt. mono- or di-substd. by alkyl) or CH=N (opt. substd. by alkyl);

(c) R₉ = cyclopropyl, aryl-substd. 3-6C alkenyl or opt. aryl-substd. 3-6C alkynyl;

(d) R = 5-7C cycloalkylene with one CH replaced by N (opt. substd. by oxo, on the C adjacent to the N, opt. substd. by 1 or 2 alkyl);

(e) W = NR₁₄.

USE

(I) are used for the prophylaxis or treatment of diseases associated with smaller or larger cell aggregates or where cell matrix interactions play a role (claimed). They inhibit inflammation and bone loss, and have antiaggregation, antithrombotic activity. (I) inhibit tumours and metastasis. (I) are useful for treating venous and arterial thrombosis, cerebrovascular disease, pulmonary embolism, cardiac infarct, arteriosclerosis, osteoporosis, metastasis of tumours, treatment of genetic or acquired disorders of the interactions of cells with one another or with solid structures, as accompanying therapy of thrombosis with fibrinolytics or vessel interventions (transluminal angioplasty) or in the therapy of shock conditions, psoriasis, diabetes and inflammation.

Dosage is 0.1 µg-30 mg/kg up to 4 times per day, e.g. in tablets, solns., sprays.

| DE 4429079-A+/2

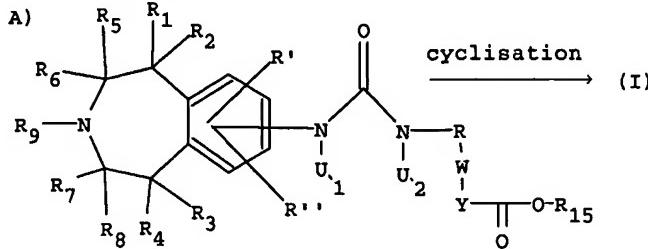
SPECIFICALLY CLAIMED

7 Cpd.s. are claimed, including

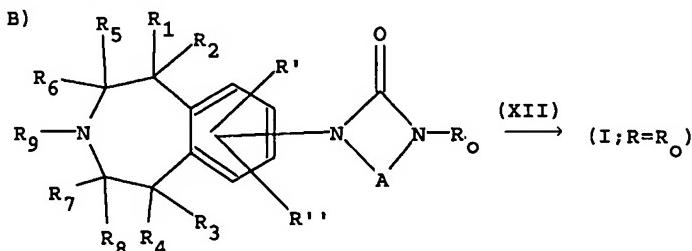
1-[trans-4-(carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)imidazolidin-2-one; and
 1-[trans-4-(N-methyl-N-carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl) imidazolidin-2-one.

PREPARATION

Claimed methods of prepn. are as follows.

One of U₁, U₂ = H, the other = U₃;

U₃ = 2-3C alkylene (opt. subst. as in A) substd. at the end by Z₁ or with the end CH₂ replaced by COZ, and A' = 2-3C alkylene (opt. subst. as in A) opt. with the end CH₂ replaced by carbonyl; or
 U₃ = NHCOR₂₃ and A' = CH=N or N=CH;
 Z₁ = nucleophilic leaving gp.;
 R₂₃ = H, alkyl, CF₃, aryl or aralkyl.

(XIII) = Z₁-Y-COOR₁₅ or CH₂=CH-COOR₁₅ (opt. subst. by 1 or 2 alkyl).Other cpds. (I) are prep'd. by reaction of (I; R₉ = H), (I; R₁₅ = H) or (I;

| DE 4429079-A+3

96-160748/17

R₁₄ = H with suitable reagents.**EXAMPLE**

470 mg azodicarboxylic acid diethyl ester in 5ml acetonitrile was added dropwise to 0.88 g N-(2-hydroxyethyl)-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-N'-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-urea and 0.6 triphenylphosphine in 20 ml acetonitrile at room temp. The mixt. was stirred overnight, then concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1-97/3), stirred with a little ether, collected and dried. 0.3 g (23% of theory) of 1-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-one was obtd., m.pt. 165-169 °C.

In a fibrinogen binding test 1-[1-(2-carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-one.2HCl.H₂O had IC₅₀ of 150 nM. Inhibition of platelet aggregation, EC₅₀ was 140 nM for the same cpd.
 (41pp1828DwgNo.0/0)

| DE 4429079-A/4



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift

(10) DE 44 29 079 A 1

(61) Int. Cl. 6:

C 07 D 403/04

C 07 D 403/14

C 07 D 401/14

C 07 D 223/16

A 61 K 31/55

// (C07D 403/04,

223:16,233:36) (C07D

401/14,223:16,

233:34,211:18) (C07D

403/14,223:16,

249:12,233:72,

227:04) C07D 405/14,

409/14,411/14,413/14

DE 44 29 079 A 1

(21) Aktenzeichen: P 44 29 079.9

(22) Anmeldetag: 17. 8. 94

(23) Offenlegungstag: 22. 2. 96

(71) Anmelder:

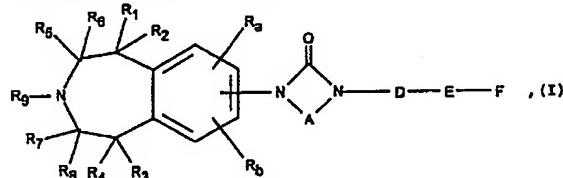
Dr. Karl Thomae GmbH, 88400 Biberach, DE

(72) Erfinder:

Himmelsbach, Frank, Dipl.-Chem. Dr., 88441
 Mittelbiberach, DE; Austel, Volkhard, Prof.
 Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Pieper, Helmut,
 Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Weisenberger,
 Johannes, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
 Guth, Brian, Dr., 88447 Warthausen, DE

(54) Cyclische Harnstoffderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

(55) Die vorliegende Erfindung betrifft cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₈, R_a, R_b, A, D, E und F wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche u. a. wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 44 29 079 A 1

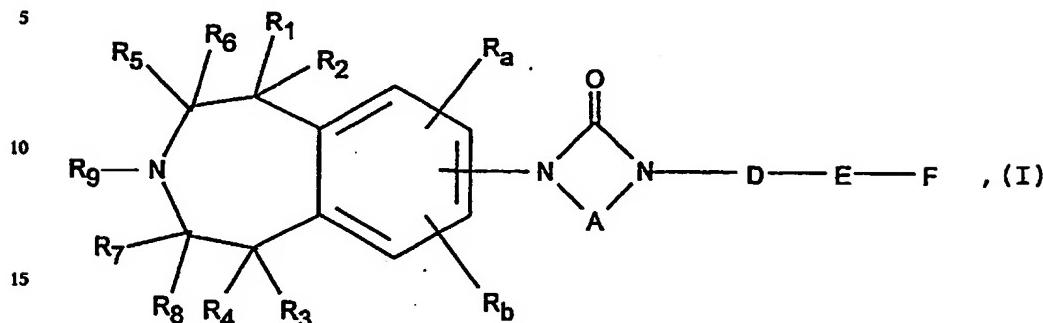
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 12. 95 508 068/153

56/32

Beschreibung

Die Erfindung betrifft cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche u. a. wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet mit den Maßgaben, daß

- 25 (i) A eine durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine $-CH=N$ -Gruppe, in der das Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe ersetzt ist,
- (ii) mindestens einer der Reste R₁ bis R₈ kein Wasserstoffatom,
- (iii) R₉ eine Cyclopropylgruppe, einen durch eine Arylgruppe substituierten Alkenylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierten Alkinylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- (iv) D eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, und
- (v) E eine $-N(R_{14})$ -Alkylen-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylene Teil, wobei der Alkylene Teil zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR_{13} - oder N-Alkyl-NR₁₃-Gruppe substituiert sein kann,

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (v) erfüllt sein muß,
A eine geradkettige Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
eine 1,2-Cycloalkylen- oder 1,2-Cycloalkenylengruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,
eine 1,2-Arylengruppe,
50 eine $-CO-NH-$ oder $-NH-CO$ -Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann, oder eine $-CH=N$ - oder $-N=CH$ -Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann,
R_a und R_b, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppe,
55 R₁ und R₃ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyan-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,
R₂, R₄, R₆ und R₈ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder
R₁ zusammen mit R₂ oder R₃ zusammen mit R₄ jeweils auch ein Sauerstoffatom,
R₅ und R₇ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-,
60 Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,
R₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkinylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkinylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxylalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Cyanoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, N-Alkylami-

nocarbonylalkyl-, N,N-Dialkylaminocarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Arylmethyloxycarbonyl-, Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Amidino- oder $R_{10}CO-O-(R_{11}CR_{12})-O-CO$ -Gruppe, in der R_{10} eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, R_{11} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe und R_{12} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen, 5
 D eine Alkylengruppe,
 eine Arylengruppe,
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 10
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, und außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe 15
 ersetzt sein kann,
 E eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine 20
 HNR_{13} - oder N-Alkyl- NR_{13} -Gruppe substituiert sein kann, wobei
 R_{13} eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, 25
 Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,
 oder eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder $-NR_{14}$ -Gruppe darstellt, wobei
 R_{14} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Heteroaryl-, Arylalkyl-, 30
 Heteroarylalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Arylsulfonyl-, oder Heteroarylsulfonylgruppe darstellt,
 und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine $-HNR_{13}$ - oder N-Alkyl- NR_{13} -Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten durch mindestens 2 35
 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und R_{13} wie vorstehend definiert ist, und F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine $R_{15}O$ -Gruppe substituiert ist, wobei
 R_{15} eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe 40
 darstellt,
 oder eine $R_{16}CO-O-CHR_{17}-O-CO$ -Gruppe darstellen, wobei
 R_{16} eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl- oder Arylalkoxygruppe und 45
 R_{17} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,
 und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R_9 substituierten Stickstoffatom mindestens 11
 Bindungen beträgt,
 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, 50
 unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch R_{18} monosubstituiert, durch R_{19} mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_{18} monosubstituiert und zusätzlich durch R_{19} mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_{18} eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und 55
 R_{19} eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellen, wobei zwei Reste R_{19} , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylenedioxygruppe darstellen können, unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylenteilen eine Phenylengruppe, die jeweils durch R_{18} monosubstituiert, durch R_{19} mono- oder disubstituiert oder durch R_{18} monosubstituiert und zusätzlich durch R_{19} monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind, 60
 unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Heteroarylteilen ein 5-gliedriger heteroaromati- 65

scher Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und in dem zusätzlich eine oder zwei $-\text{CH}=\text{N}-$ -Gruppen jeweils durch eine $-\text{CO}-\text{NH}-$ -Gruppe ersetzt sein können, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe durch eine oder zwei Alkylgruppen oder am Kohlenstoffgerüst auch durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,

zu verstehen ist, sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist, deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind mit Ausnahme von
 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,
 15 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,
 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,
 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und
 20 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
 sowie mit den Maßgaben, daß

(i) A eine durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine $-\text{CH}=\text{N}-$ -Gruppe, in der das Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe ersetzt ist,
 25 (ii) mindestens einer der Reste R_1 bis R_8 kein Wasserstoffatom,
 (iii) R_9 eine Cyclopropylgruppe, einen durch eine Arylgruppe substituierten Alkenylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierten Alkinylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
 30 (iv) D eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine $>\text{CH}-$ -Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, und
 35 (v) E eine $-\text{N}(R_{14})-$ -Alkylen-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine $\text{HNR}_{13}-$ oder $\text{N-Alkyl-NR}_{13}-$ Gruppe substituiert sein kann,

40 darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (v) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen A eine geradkettige Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
 45 eine 1,2-Cycloalkyen- oder 1,2-Cycloalkenylengruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, eine 1,2-Arylengruppe,

eine $-\text{CO}-\text{NH}-$ oder $-\text{NH}-\text{CO}-$ Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann, oder eine $-\text{CH}=\text{N}-$ oder $-\text{N}=\text{CH}-$ Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann,

R_a und R_b , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppe,

R_1 und R_3 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

55 R_2 , R_4 , R_6 und R_8 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder R_1 zusammen mit R_2 oder R_3 zusammen mit R_4 jeweils auch ein Sauerstoffatom,

R_5 und R_7 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

60 R_9 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkinylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkinylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Arylalkyl-

65 gruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Cyanoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, N-Alkylamino carbonylalkyl-, N,N-Dialkylaminocarbonylalkyl-, Alkoxy carbonyl-, Arylmethoxy carbonyl-, Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Amidino- oder $\text{R}_{10}\text{CO}-\text{O}-(\text{R}_{11}\text{CR}_{12})-\text{O}-\text{CO}$ -Gruppe, in der

R₁₀ eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,
R₁₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe und
R₁₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

5

Rij een Wasserstofator.
D enne Alkylengtunne.

Bei der Arylengruppe,
eine Arylengruppe,

eine Altengruppe,
eine gegebenenfalls

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

19

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen stoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, und außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

10

E eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR₁₋₃- oder N-Alkyl-NR₁₋₃-Gruppe substituiert sein kann, wobei

15

HN₁₃- oder N-Alkyl-NH₁₃-Gruppe substituiert ist, eine R₁₃ eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkoxyacetylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt, oder eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefel-

21

atom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder $-NR_{14}$ -Gruppe darstellt, wobei R_{14} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Heteroaryl-, Arylalkyl-, Heteroarylalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Arylsulfonyl-, oder Heteroarylsulfonylgruppe darstellt.

25

und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine $-HNR_{13}-$ oder N-Alkyl-NR₁₃-Gruppe, bestehend aus einer Kette, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten durch mindestens 2

NR₁₃-Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten C ein Kohlenstoffatom von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und R₁₃ wie vorstehend definiert ist, und F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine R₁₅O-Gruppe substituiert ist, wobei R₁₅ eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, die eine Carbonyl-, eine Sulfonamido- oder eine Arylgruppe tragen.

oder eine R₁-CO-O-CHR₂-O-CO-Gruppe darstellen, wobei

1

R₁ eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen.

R₁₆ eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine Arylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl- oder Arylalkoxygruppe und R₁₇ ein IV'-acetoxyatomen oder eine Alkylgruppe darstellen.

4

R_1 , ein Wasserstoffatom oder eine Alkygruppe darstellen, und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R_9 substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Picometer betragen.

4

Bindungen beträgt, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch R_{18} monosubstituiert, durch R_{19} mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_{20} monosubstituiert und zusätzlich

1

durch R₁₉ mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R₁₈ eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxy carbonyl-, Alky carbonyl-, Alkylsulphenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonyl-amino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und

1

R₁₉ eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellen, wobei zwei Reste R₁₉, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-, 1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können, unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylenteilen eine Phenylengruppe, die jeweils durch R₁₈ monosubstituiert, durch R₁₉ mono- oder disubstituiert oder durch R₁₈ monosubstituiert und zusätzlich durch R₁₉ monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind.

4

- enthält, oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und in dem zusätzlich eine oder zwei $-\text{CH}=\text{N}-$ -Gruppen jeweils durch eine $-\text{CO}-\text{NH}-$ -Gruppe ersetzt sein können, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe durch eine oder zwei Alkylgruppen oder am Kohlenstoffgerüst auch durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,
- zu verstehen ist, sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylenteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist, deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.
- 10 Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind mit Ausnahme von
 $2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,$
 $2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,$
- 15 $1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,$
 $1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on$ und
 $1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on$
sowie mit den Maßgaben, daß
- 20 (i) A eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$ oder $-\text{COCH}_2-$ -Gruppe, die jeweils durch eine oder
zwei Methylgruppen substituiert ist, oder eine $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-$ -Gruppe,
(ii) mindestens einer der Reste R_1 bis R_8 kein Wasserstoffatom,
(iii) R_9 eine Alkinylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Cyclopropyl- oder Cinnamylgruppe,
25 (iv) D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1,4-Piperidinylengruppe,
(v) E eine $-\text{N}(\text{R}_{14})-$ -Alkylen-Gruppe,
- darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (v) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen
A eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$ oder $-\text{COCH}_2-$ -Gruppe, die jeweils durch eine oder
zwei Methylgruppen substituiert sein kann,
30 eine $-\text{CH}=\text{N}-$ oder $-\text{N}=\text{CH}-$ -Gruppe, in der jeweils das Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt
sein kann,
 R_4 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Cyanogruppe,
 R_5 ein Wasserstoffatatom,
35 R_1 und R_3 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Alkoxy-,
Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,
 R_2 , R_4 , R_6 und R_8 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder
 R_1 zusammen mit R_2 oder R_3 zusammen mit R_4 jeweils auch ein Sauerstoffatom,
 R_5 und R_7 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Phenyl-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-,
40 Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,
 R_9 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7
Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3
Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3
bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden
45 sein kann, eine Alkinylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkinylgruppe nicht über den Ethinyl-
teil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im
Alkylteil, eine Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkyl-
aminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Alkoxy carbonyl-, Phenylmethoxy carbonyl-, Formyl-, Acetyl-
oder Trifluoracetylgruppe,
50 D eine Alkylengruppe,
eine 1,4-Phenylen gruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1,4-Cyclohexylengruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1,4-Piperidinylengruppe, wobei das
Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist,
55 E eine Alkylengruppe,
eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,
eine Sulfanyl-, Sulfonyl- oder $-\text{NR}_{14}-$ -Gruppe darstellt, wobei
 R_{14} ein Wasserstoffatatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkyl carbonyl- oder Cycloal-
kylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Phenylalkyl-, Alkyl carbonyl-,
60 Alkylsulfonyl-, Phenyl carbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den Alkyl-
teilen der Cycloalkylalkyl- und Phenylalkylgruppe darstellt,
F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoff-
atomen substituiert ist, bedeuten,
wobei der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R_9 substituierten Stickstoffatom mindestens 11
65 Bindungen beträgt, und
wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- und Alkylen teile jeweils
1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen-
und Cycloalkylenteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind mit Ausnahme von
 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-
 3-on,
 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-
 4H-1,2,4-triazol-3-on,
 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-
 2-on,
 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und
 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
 sowie mit den Maßgaben, daß

- (i) A eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CO}$ - oder $-\text{COCH}_2$ -Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert ist, oder eine $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ -Gruppe,
- (ii) mindestens einer der Reste R₁ bis R₈ kein Wasserstoffatom,
- (iii) R₉ eine Cyclopropyl-, Propargyl- oder Cinnamylgruppe,
- (iv) D eine 1,4-Piperidinylengruppe,
- (v) E eine $-\text{N}(\text{R}_{14})-\text{CH}_2$ -Gruppe,

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (v) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen A eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CO}$ - oder $-\text{COCH}_2$ -Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,
 eine $-\text{CH}=\text{N}$ - oder $-\text{N}=\text{CH}$ -Gruppe, in der jeweils das Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann,

R₄ und R₆ jeweils ein Wasserstoffatom,
 R₁ und R₃ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Cyano-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe,

R₂, R₄, R₆ und R₈ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe oder R₁ zusammen mit R₂ oder R₃ zusammen mit R₄ jeweils auch ein Sauerstoffatom,
 R₅ und R₇ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe,
 R₉ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine in 3-Stellung gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe oder ein oder zwei Methylgruppen substituierte Allylgruppe oder eine Propargylgruppe,

D eine 1,4-Phenylengruppe,
 eine 1,4-Cyclohexylengruppe oder
 eine 1,4-Piperidinylengruppe, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist,

E eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Methylengruppe, in der W ein Sauerstoffatom oder eine $-\text{NR}_{14}$ -Gruppe darstellt, wobei

R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzyl-, Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellt,

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten,
 wobei der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R₉ substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze,
 insbesondere die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I mit Ausnahme von

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-
 3-on,
 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-
 4H-1,2,4-triazol-3-on,
 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-
 2-on,
 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und
 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
 sowie mit den Maßgaben, daß

- (i) A eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte $-\text{CH}_2\text{CO}$ -Gruppe oder eine $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ -Gruppe,
- (ii) R₉ eine Cyclopropyl- oder Cinnamylgruppe,
- (iii) D eine 1,4-Piperidinylengruppe,
- (iv) E eine $-\text{N}(\text{R}_{14})-\text{CH}_2$ -Gruppe,

- darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (iv) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen
- A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Gruppe, eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte $-\text{CH}_2\text{CO}$ -Gruppe oder
eine $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$ -Gruppe,
- R_a und R_b jeweils ein Wasserstoffatom,
- 5 R₁ bis R₈ jeweils ein Wasserstoffatom,
R₉ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Cyclopropyl- oder Cinnamylgruppe,
D eine 1,4-Cyclohexylengruppe oder
eine 1,4-Piperidinylengruppe, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist,
- 10 E eine $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Gruppe oder
eine über das Stickstoffatom mit der 1,4-Cyclohexylengruppe des Restes D verknüpfte $-\text{NR}_{14}-\text{CH}_2$ -Gruppe,
wobei
- R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder Methansulfonylgruppe darstellt,
F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe substituiert ist, bedeuten,
- 15 wobei der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R₉ substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt,
deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien folgende erwähnt:

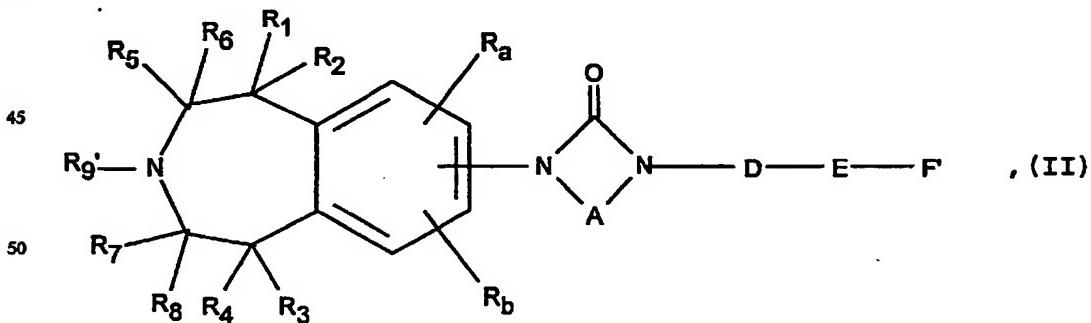
- 20 (1) 1-[trans-4-(Carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
(2) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
(3) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
25 (4) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
(5) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
30 (6) 1-[trans-4-(Carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
(7) 1-[trans-4-(N-Acetyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

- 35 deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

Die neuen Verbindungen lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₉ wie eingangs definiert ist und F eine Carboxylgruppe darstellt oder F wie eingangs definiert ist und R₉ ein Wasserstoffatom darstellt:
Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel

40



- 55 in der

A, D, E, R₁ bis R₈, R_a und R_b mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß F' die für F eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und R₉ einen mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe oder R_{9'} die für R₉ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und F' eine mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₉ wie eingangs definiert ist und F eine Carboxylgruppe darstellt oder F wie eingangs definiert ist und R₉ ein Wasserstoffatom darstellt.

- 60 Beispielsweise können funktionelle Derivate der Carboxylgruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester, Iminoester, Amidine oder Anhydride, oder die Nitrilgruppe mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe,
65 Ester mit tertären Alkoholen, z. B. der tert. Butylester, mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe und
Ester mit Aralkanolen, z. B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe sowie

funktionelle Derivate der Iminogruppe wie deren Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylderivate mittels Hydrolyse und Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylderivate mittels Hydrogenolyse in die entsprechenden Iminoverbindungen übergeführt werden.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemische oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Unter den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-Acylamino- oder N-Acyliminogruppen wie eine N-Trifluoracetyliminogruppe in die entsprechenden Amino- oder Iminogruppen übergeführt werden. Außerdem können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen bei der Behandlung mit einer organischen Säure wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxygruppe übergeführt werden.

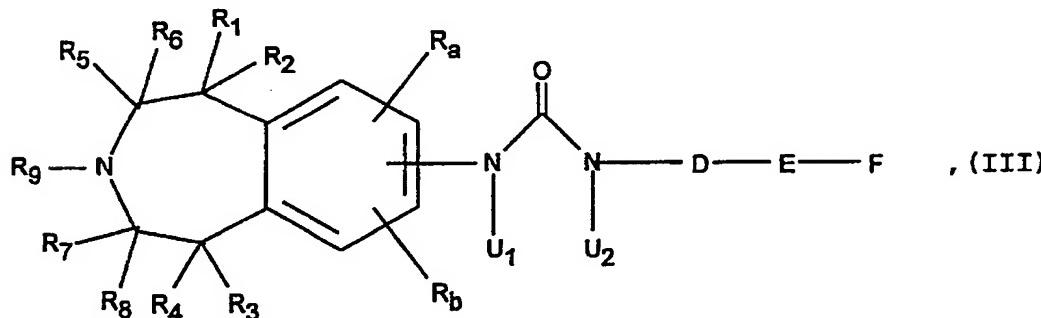
Bedeutet F' in einer Verbindung der Formel II eine Cyano- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch mit einem Nitrit, z. B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, wobei diese zweckmäßigerweise gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C in die Carboxylgruppe übergeführt werden.

Bedeutet F' und/oder R₉' in einer Verbindung der Formel II beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann im Falle von F' die tert. Butylgruppe bzw. im Falle von R₉' die tert. Butyloxycarbonylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden. Bei den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-tert.Butyloxycarbonylamino- oder N-tert.Butyloxycarbonyliminogruppen in die entsprechenden Amino- oder Iminogruppen übergeführt werden.

Bedeutet F' und/oder R₉' in einer Verbindung der Formel II beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann im Falle von F' die Benzylgruppe bzw. im Falle von R₉' die Benzyloxycarbonylgruppe auch hydrolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z. B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrolyse können gleichzeitig andere Reste, z. B. eine Nitrogruppe in eine Aminogruppe, eine Benzyloxygruppe in eine Hydroxygruppe und eine N-Benzylamino-, N-Benzylimino-, N-Benzyloxycarbonylamino- oder N-Benzyloxycarbonyliminogruppe in eine entsprechende Amino- oder Iminogruppe übergeführt werden.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine endständige Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist:

Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₈, R_a, R_b, D, E und F wie eingangs definiert sind, einer der Reste U₁ oder U₂ ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U₁ oder U₂ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, in der eine endständige Methylengruppe durch eine Z₁-CO-Gruppe ersetzt ist, wobei Z₁ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy- oder Arylalkoxygruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Phenoxy- oder Benzyloxygruppe, darstellt.

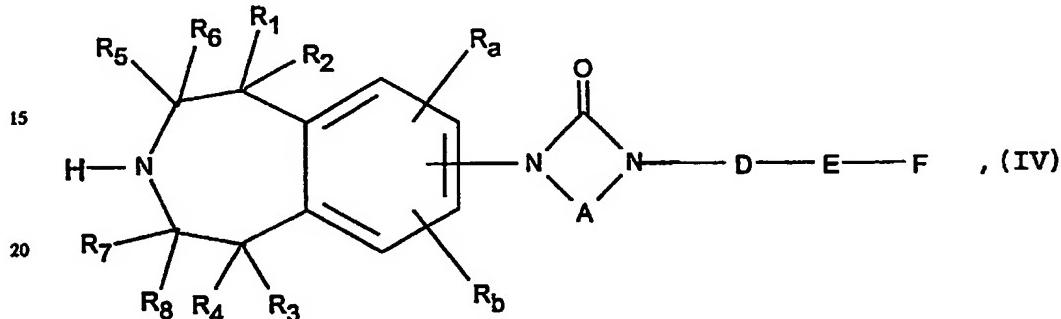
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofu-

ran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumkarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Triphenylphosphin/Azodicarbonsäure-diethylester oder N,N-Carbonyldiimidazol bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 160°C, durchgeführt.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₉ eine der bei der Definition des Restes R₉ eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl- oder Arylalkylreste darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

10



25 in der
R₁ bis R₈, R_a, R_b, A, D, E und F wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₂ - R₂₀, (V)

30 in der

R₂₀ eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkinylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkinylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Cyanoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, N-Alkylamino carbonylalkyl- oder N,N-Dialkylamino carbonylalkylgruppe, in denen der Arylteil und die Alkylteile wie eingangs definiert sind,

40 und
Z₂ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine Sulfonsäureestergruppe, z. B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, oder Z₂ zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes R₂₀ ein Sauerstoffatom bedeuten.

Die Alkylierung mit einer Verbindung der Formel V, in der Z₂ eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, wird 45 zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methylmorpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

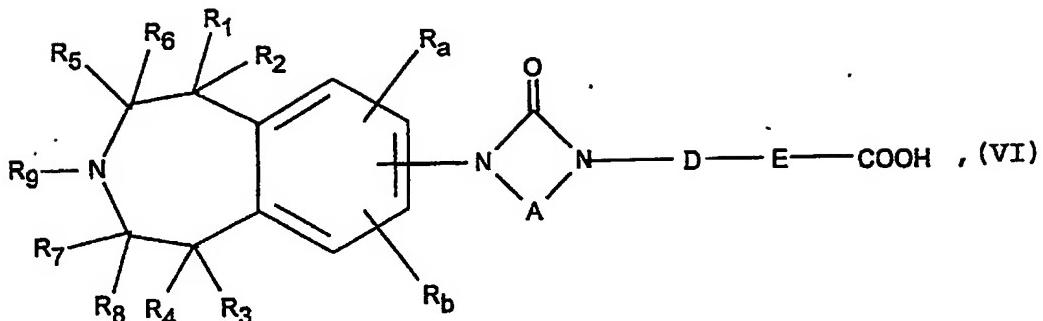
50 Die reduktive Alkylierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel V wird in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.

55 d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Carbonylgruppe, die durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine R₁₅O-Gruppe substituiert ist, darstellt:

Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

60

65



in der
R₁ bis R₉, R_a, R_b, A, D, und E wie eingangs definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch
hergestellten reaktionsfähigen Derivate mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

HO — R₂₁, (VII)

in der
R₂₁ eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Arylalkylgruppe oder eine R₁₅-Gruppe, wobei
R₁₅ eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlen-
stoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgrup-
pe darstellt,
bedeuten.

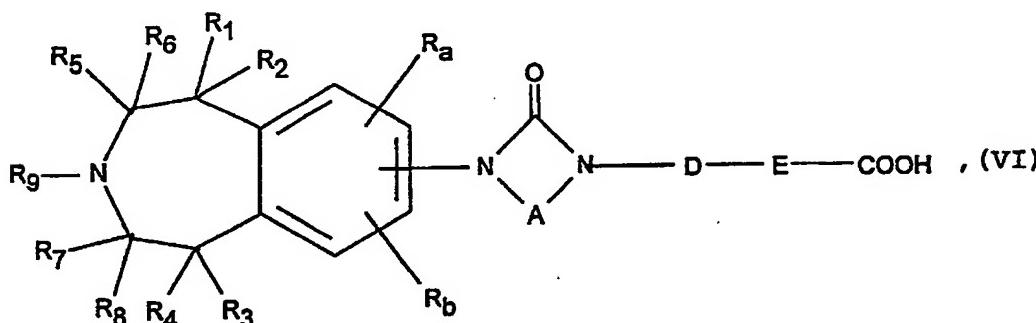
Als reaktionsfähige Derivate einer Verbindung der allgemeinen Formel VI kommen beispielsweise deren
Säurechloride, Säureazide, gemischte Anhydride mit aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren oder Koh-
lensäuremonoester, deren Imidazolide und deren Ester wie deren Alkyl-, Aryl- und Aralkylester wie der Methyl-,
Ethyl-, Isopropyl-, Pentyl-, Phenyl-, Nitrophenyl- oder Benzylester in Betracht.

Die Umsetzung einer Carboxyverbindung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelge-
misch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahy-
drofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol der allgemeinen Formel VII
gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels,
z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure,
Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiim-
id, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zu-
sätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetra-
chlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen
zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden Alkoxykarbonylverbindung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel
VII wird vorzugsweise in einem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines
weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether vorzugsweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure
bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine R₁₀CO—O—(R₁₁CR₁₂)—O—CO-Gruppe darstellt:

Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der
R₁ bis R₉, R_a, R_b, A, D, und E wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₃ — R₂₂, (VIII)

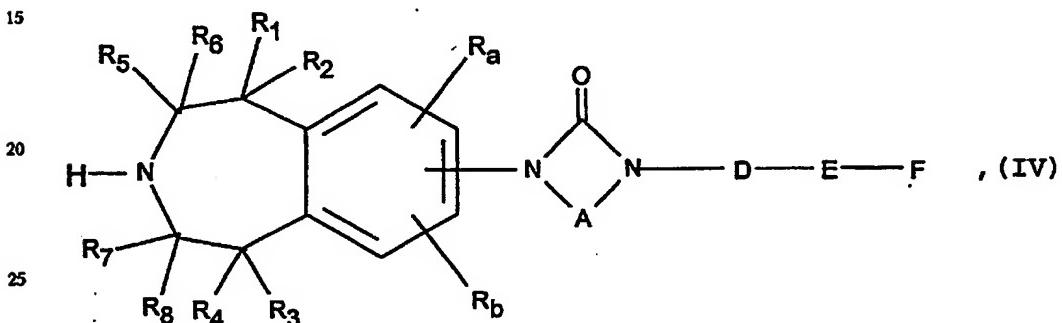
in der

R₂₂ eine R₁₀CO—O—(R₁₁CR₁₂)—Gruppe, wobei R₁₀ bis R₁₂ wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z₃ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumjodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumkarbonat, Kaliumkarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen —30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen —10 und 80°C, durchgeführt.

- 5 10 f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₉ eine Alkylgruppe mit 2 Kohlenstoffatomen darstellt, die in 2-Stellung durch eine Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist:

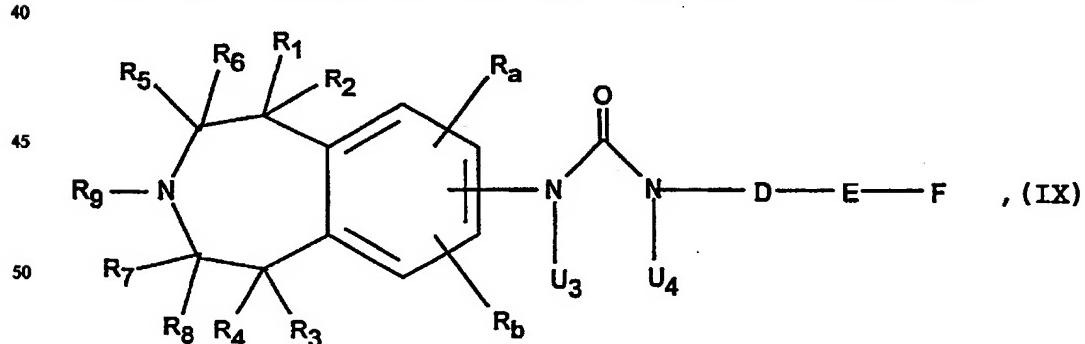
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



- in der
30 R₁ bis R₈, R_a, R_b, A, D, E und F wie eingangs definiert sind,
mit einem Ethylen, das durch eine Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist.

35 Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen —30 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

- g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituierte —CH=N- oder —N=CH-Gruppe darstellt:
Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel

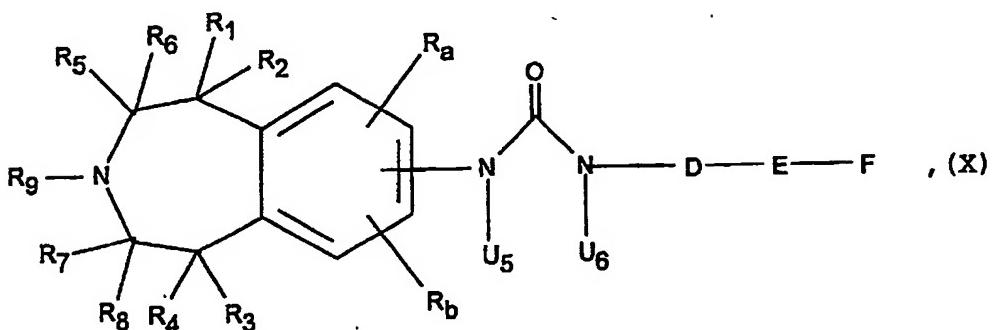


- 55 in der
R₁ bis R₉, R_a, R_b, D, E und F wie eingangs definiert sind, einer der Reste U₃ oder U₄ ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U₃ oder U₄ eine R₂₃—CO—NH-Gruppe bedeuten, wobei R₂₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe darstellen.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Decalin, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumkarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin oder gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Toluolsulfinsäure oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Acetanhydrid oder Trifluoressigsäureanhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C, besonders vorteilhaft jedoch durch trockenes Erhitzen auf Temperaturen zwischen 120 und 200°C durchgeführt.

- 60 65 h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine geradkettige Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellt, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann:

Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel

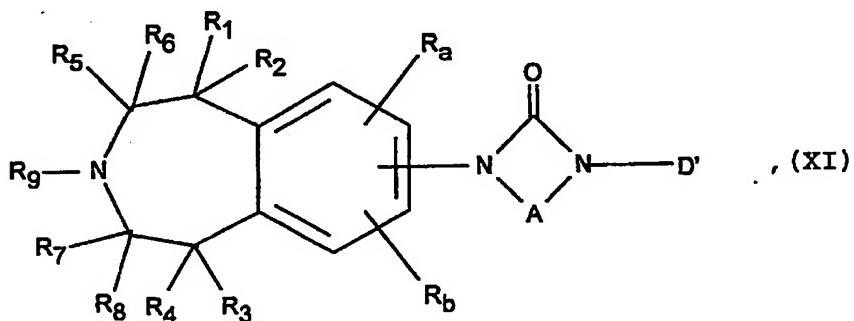


in der
R₁ bis R₉, R_a, R_b, D, E und F wie eingangs definiert sind, einer der Reste U₅ oder U₆ ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U₅ oder U₆ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, welche zusätzlich endständig durch eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Sulfonsäureestergruppe, z. B. durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Hydroxy-, Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe substituiert ist.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.-butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Triphenylphosphin/Azodicarbonsäure-diethylester bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann:

Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
R₁ bis R₉, R_a, R_b und A wie eingangs definiert sind und D' eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Wasserstoffatom verknüpft ist und außerdem in den vorstehend 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₅-E'-F, (XII)

oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

CH₂=CH-F, (XIII)

in denen

F wie eingangs definiert ist,
E eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine

HNR₁₃- oder N-Alkyl-NR₁₃-Gruppe substituiert sein kann, wobei R₁₃ wie eingangs definiert ist, Z₅ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Sulfonsäureestergruppe, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Hydroxy-, Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeuten und

- 5 zusätzlich die Vinylgruppe in einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenechlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehendes Mittels bei Temperaturen zwischen –30 und 200°C durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII, in der Z₅ eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Triphenylphosphin/Azodicarbonsäure-diethylester bei Temperaturen zwischen –20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyldiisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen –30 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁₄ ein Wasserstoffatom darstellt, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, in der R₁₄ eine Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Cycloalkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe darstellt.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino-, Imino- oder Amidinogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, 40 Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzrest für eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Amidinogruppe die Benzyloxycarbonylgruppe und 45 als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert . Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe, für die Iminogruppe zusätzlich die Methylgruppe und für die Aminogruppe die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise 55 hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Ether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure oder Methanol bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung einer Methylgruppe von einer Methyliminogruppe erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Chlorameisensäure-1-chloralkylestern wie Chlorameisensäure-1-chlorethylester vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie 1,8-Bis-(dimethylamino)naphthalin in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid,

1,2-Dichlorethan, Toluol oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, und nachfolgender Behandlung mit einem Alkohol wie Methanol bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Alkohols.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure, oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthoxycarbonyl in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen cyclischen Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle Eigenschaften auf. So weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

1. Hemmung der Bindung von ^3H -BIBU 52 an Humanthrombozyten

Eine Suspension von Humanthrombozyten in Plasma wird mit ^3H -BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-Amidino-4-biphenyl)oxymethyl]-3-[(carboxy) methyl]-2-pyrrolidinon [3- ^3H -4-biphenyl]], das den literaturbekannten Liganden ^{125}I -Fibrinogen ersetzt, (siehe DE-A-4,214,245) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Der freie und gebundene Ligand wird durch Zentrifugation getrennt und durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt. Aus den Meßwerten wird die Hemmung der ^3H -BIBU 52-Bindung durch die Testsubstanz bestimmt.

Hierzu wird aus einer Antikubitalvene Spenderblut entnommen und mit Trinatriumzitrat antikoaguliert (Endkonzentration 13 mM). Das Blut wird 10 Minuten bei $170 \times g$ zentrifugiert und das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) abgenommen. Das Restblut wird zur Gewinnung von Plasma noch einmal scharf abzentrifugiert. Das PRP wird mit autologem Plasma 1 : 10 verdünnt. 750 µl werden mit 50 µl physiologischer Kochsalzlösung, 100 µl Testsubstanzlösung, 50 µl ^{14}C -Sucrose (3.700 Bq) und 50 µl ^3H -BIBU 52 (Endkonzentration: 5 nM) bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Zur Messung der unspezifischen Bindung wird anstelle der Testsubstanz 5 µl BIBU 52 (Endkonzentration: 30 µM) eingesetzt. Die Proben werden 20 Sekunden bei $10\,000 \times g$ zentrifugiert und der Überstand abgezogen. 100 µl hiervon werden zur Bestimmung des freien Liganden gemessen. Das Pellet wird in 500 µl 0,2N NaOH gelöst, 450 µl werden mit 2 ml Szintillator und 25 µl 5N HCl versetzt und gemessen. Das im Pellet noch verbliebene Restplasma wird aus dem ^{14}C -Gehalt bestimmt, der gebundene Ligand aus der ^3H -Messung. Nach Abzug der unspezifischen Bindung wird die Pelletaktivität gegen die Konzen-

tration der Testsubstanz aufgetragen und die Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Bindung ermittelt.

2. Antithrombotische Wirkung

Methodik

Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14% im Volumenverhältnis 1 : 10 versetzt.

10

Collagen-induzierte Aggregation

Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".

Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München.

Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37°C inkubiert.

20

Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine EC₅₀ bestimmt, die sich auf eine 50%ige Änderung der "optical density" im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

25

	Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest IC ₅₀ [nM]	Hemmung der Plättchenaggregation EC ₅₀ [nM]
	3	390	1200
	1 (3)	57	150
35	1 (2)	150	140
	9	100	160
	1 (6)	750	3700
40	3 (5)	340	1000

45

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neuen cyclischen Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, z. B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen Thrombosen, von zerebrovaskulären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklerose, der Osteoporose und der Metastasierung von Tumoren und der Therapie genetisch bedingter oder auch erworbener Störungen der Interaktionen von Zellen untereinander oder mit soliden Strukturen. Weiterhin eignen sich diese zur Begleittherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie transluminaler Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, der Psoriasis, des Diabetes und von Entzündungen.

55

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis zwischen 0,1 µg und 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1 µg bis 15 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und Thromboxansynthetasehemmer oder deren Kombinationen, Serotonin-Antagonisten, α-Rezeptorantagonisten, Alkylnitrat wie Glycerintrinitrat, Phosphodiesterasehemmer, Prostacyclin und deren Analoga, Fibrinolytica wie tPA, Prourokinase, Urokinase, Streptokinase, oder Antikoagulantien wie Heparin, Dermatansulfat, aktiviertes Protein C, Vitamin K-Antagonisten, Hirudin, Inhibitoren des Thrombins oder anderer aktiverter Gerinnungsfaktoren, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen,

Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsprodukte

5

Beispiel I

N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-N'-[1-(methoxycarbonyl)ethyl]-N'-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff

10

4,9 g 7-[1-(Methoxycarbonyl)ethyl]amino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und 3,0 g [trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-isocyanat (hergestellt aus dem entsprechenden Amin-hydrochlorid durch Umsetzung mit Phosgen) werden in 5 ml Dioxan 3 Tage bei Raumtemperatur und anschließend noch 4 Stunden bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (65 : 35 und 50 : 50) gereinigt.

15

Ausbeute: 5,4 g (68% der Theorie),

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1).

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff
Das (3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-7-yl)-isocyanat wird durch Umsetzung des entsprechenden Amins mit Phosgen erhalten. Das N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-amin [R_f-Wert: 0,64 (Kieselgel; Toluol/Dioxan/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 20 : 50 : 20 : 10)] wird durch reduktive Aminierung von 1-Benzyl-4-piperidon mit Aminoacetaldehyd-dimethylacetal erhalten.

20

R_f-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylchlorid/Aceton/konz. wäßriges Ammoniak = 80 : 20 : 1)

(2) 1-Acetyl-2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-4-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-semicarbazid
Umsetzung von 1-Acetyl-2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-hydrazin mit (3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)isocyanat

25

Schmelzpunkt: 163 – 165°C

30

R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 4)

(3) N-(2,2-Dioxyethyl)-N-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)-N'-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff
Das eingesetzte N-(2,2-Dioxyethyl)-N-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)-amin [R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylchlorid/-Methanol = 20 : 1)] wird durch reduktive Aminierung von 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal mit Aminoacetaldehyd-diethylacetal erhalten.

35

R_f-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 20 : 1)

Beispiel II

40

7-[1-(Methoxycarbonyl)ethyl]amino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Zu 4,59 g 7-Amino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und 2,3 g N-Ethyl-diisopropylamin in 5 ml Dimethylformamid werden 2,97 g D,L-2-Brompropionsäure-methylester gegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur, 1 Stunde bei 50°C und dann noch 4 Stunden bei 75°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Eiswasser versetzt und mit tert.Butyl-methylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser, verdünnter Zitronensäure und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (73 : 27) gereinigt.

45

Ausbeute: 5,7 g (93% der Theorie),

50

Schmelzpunkt: 95 – 98°C

R_f-Wert: 0,75 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 6 : 4)

Analog Beispiel II wird folgende Verbindung enthalten:

(1) 7-[2-(Ethoxycarbonyl)-2-propyl]amino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 6 : 4)

55

Beispiel III

7-Amino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

17,3 g 7-Nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin werden in 200 ml Essigester mit 3 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 50 psi eine Stunde hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit tert.Butyl-methylether erhitzt und abgekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit tert.Butyl-methylether gewaschen und getrocknet.

60

Ausbeute: 12,2 g (79% der Theorie),

Schmelzpunkt: 102 – 104°C

65

R_f-Wert: 0,31 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2 : 1)

Analog Beispiel III wird folgende Verbindung enthalten:

(1) 7-Amino-3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin × 2 HCl × 0,5 H₂O

Durchführung in Methanol/methanolischer Salzsäure

Schmelzpunkt: 220–230°C

R_f-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 95 : 5 : 2)

5

Ber.:

C 54,94; H 7,45; N 9,85; Cl 24,95%;

Gef.:

C 54,64; H 7,56; N 9,69; Cl 25,12%.

10

Beispiel IV**7-Nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin**

15 Zu einer auf –10°C abgekühlten Lösung von 100 g 3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin [R_f-Wert: 0,76 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1), hergestellt durch Umsetzung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin mit Trifluoressigsäuremethylester] in 260 ml konzentrierter Schwefelsäure wird innerhalb von 2 Stunden eine Mischung aus 29,9 ml 65%ige Salpetersäure und 10 ml konzentrierte Schwefelsäure bei einer Innentemperatur von –5 bis –12°C zugetropft. Danach wird noch 4 Stunden bei –10°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegeben, mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 3 × mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit 80 ml tert.Butyl-methylether unter Röhren zum Sieden erhitzt, anschließend im Eisbad abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt. Das erhaltene Produkt wird mit tert.Butyl-methylether gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

25 Ausbeute: 75 g (64% der Theorie),

Schmelzpunkt: 121–123°C

R_f-Wert: 0,57 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 2 : 1)

Analog Beispiel IV wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3,4-Bis-(carboxymethyl)-nitrobenzol

30 Schmelzpunkt: 198–200°C

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/Eisessig = 95 : 5 : 2)**Beispiel V**

35 1-(4-Piperidinyl)-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

10,9 g 1-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on werden in 200 ml Methanol bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi 14 Stunden in Gegenwart von 4,5 g Palladium auf Kohle hydriert. Es wird filtriert und das Filtrat eingeengt.

40 Ausbeute: 8,42 g (94% der Theorie),

R_f-Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 95 : 5 : 1)**Beispiel VI**

45 1-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

Zu 15,79 g 1-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on in 150 ml Methanol werden 9 ml 4N Natronlauge gegeben und 45 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt.

50 Der beim Einengen erhaltene Rückstand wird mit 100 ml Tetrahydrofuran und 7,9 g Pyrokohlsäure-di-tert.bu-tylester versetzt, wonach 15 ml 2N Natronlauge zugetropft werden. Nach 30 Minuten Röhren wird das Reaktionsgemisch mit tert.Butyl-methylether und gesättigter Kochsalzlösung versetzt, die wäßrige Phase wird mit tert.Butyl-methylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylchlorid/Methanol (97 : 3 und 95 : 5) gereinigt.

55 Ausbeute: 9,6 g (60% der Theorie),

Schmelzpunkt: 171–174°C

R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 95 : 5)

60

Beispiel VII**1-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on**

65 23,01 g N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)harnstoff werden mit 85 ml Trifluoressigsäure eine Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Es wird eingeengt und der Rückstand zwischen Essigester und wäßriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet. Es wird eingeengt, der Rückstand mit tert.Butyl-methylether gerührt und der Feststoff abge-

saugt und getrocknet.

Ausbeute: 15,89 g (89% der Theorie),

Schmelzpunkt: 169–171°C

R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylchlorid/Aceton/konz. wäßriges Ammoniak = 80 : 20 : 1)

5

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(4-Oxocyclohexyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels I(3).

Schmelzpunkt: 214–216°C

R_f-Wert: 0,34 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 3)

10

(2) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

Schmelzpunkt: 132–134°C

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylchlorid/Essigester = 85 : 15)

Beispiel VIII

15

1-Acetyl-2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-hydrazin

Zu 22,2 g 4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexanon-acetylhydrazone (Schmelzpunkt: 101–104°C, hergestellt durch Umsetzung von Acetylhydrazin mit 4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexanon) und 7,9 g Natriumcyanborhydrid in 1,9 l Methanol werden 5,3 ml Eisessig zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, mit Wasser versetzt, mit Natriumbicarbonat leicht alkalisch gestellt und dreimal mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in Essigester durch Erwärmen gelöst, die Lösung im Eisbad abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt und mit kaltem Essigester gewaschen. Der Feststoff wird in tert. Butyl-methylether erhitzt, es wird abgekühlit, das Produkt wird abgesaugt, mit tert. Butyl-methylether gewaschen und dann getrocknet.

20

Ausbeute: 7,0 g (31% der Theorie),

Schmelzpunkt: 98–100°C

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen erhalten:

30

(1) 1-[trans-4-(Benzylamino)-cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels IX und Benzylamin, Isolierung der trans-Verbindung durch Chromatographie über Aluminiumoxid.

Schmelzpunkt: 205–208°C

35

R_f-Wert: 0,35 (Aluminiumoxid; Methylchlorid/Methanol = 100 : 2)

(2) 1-[trans-4-(Methylamino)-cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels IX und Methylamin, Isolierung der trans-Verbindung durch Chromatographie über Aluminiumoxid.

Schmelzpunkt: 169–171°C

40

R_f-Wert: 0,19 (Aluminiumoxid; Methylchlorid/Methanol = 100 : 3)

Beispiel IX

45

1-(4-Oxocyclohexyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

12,7 g 1-(4-Hydroxycyclohexyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und 9,7 g Pyridiniumchlorchromat werden in 60 ml Methylchlorid 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird nochmal 1 g Pyridiniumchlorchromat zugegeben und weitere 3 Stunden gerührt. Es wird vom Feststoff abgesaugt, das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylchlorid/Methanol (40 : 1) gereinigt.

50

Ausbeute: 7,6 g (60% der Theorie),

Schmelzpunkt: 80–82°C

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 20 : 1)

55

Beispiel X

1-(4-Hydroxycyclohexyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

23,5 g 1-(4-Oxocyclohexyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on werden in 600 ml Methanol 6 Stunden bei Raumtemperatur in Gegenwart von 6 g Platinoxid und einem Wasserstoffdruck von 3 bar hydriert. Es wird vom Katalysator abgesaugt, das Filtrat eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylchlorid/Methanol (100 : 5) gereinigt.

60

Ausbeute: 12,8 g (54% der Theorie),

R_f-Wert: 0,41 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 20 : 1)

65

Analog Beispiel X wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Durchführung in Essigester mit Palladium/Kohle

Schmelzpunkt: 165–168°C

R_f-Wert: 0,44 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

Beispiel XI

- 5 - 3-[trans-4-[(2,2-Dimethoxyethyl)amino]cyclohexan]propionsäuremethylester × 0,5 Fumarsäure
- 10 23,8 g 3-(4-Oxocyclohexan)propionsäure-methylester, 14,1 ml Aminoacetaldehyd-dimethylacetal und 60 g Molekularsieb (3Å) werden mit 300 ml Toluol 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird filtriert und das Filtrat bei 40°C im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst und bei –25 bis –30°C portionsweise mit 3,8 g Natriumborhydrid versetzt. Es werden 15 Minuten bei –25°C, 30 Minuten bei –10°C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Salzsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterextrakte werden getrocknet und eingeeengt.
- 15 Ausbeute: 34,7 g (98% der Theorie),
zur cis/trans-Trennung werden 1,35 g in 6 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Röhren mit 0,29 g Fumarsäure in 1 ml Tetrahydrofuran versetzt. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, der Feststoff wird abgesaugt und mit Tetrahydrofuran und tert.Butyl-methylether gewaschen.
- 20 Ausbeute: 0,97 g (58,5% der Theorie),
zur weiteren Reinigung wird aus Isopropanol umkristallisiert.
Schmelzpunkt: 163–164°C
R_f-Wert: 0,52 (Kieselgel, mit Ammoniak behandelt; Essigester/Methanol = 9 : 1)

Beispiel XII

- 25 N-(2,2-Dimethoxyethyl)-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-N'-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff
- 30 Zu 1,02 g Imidazol und 1,78 g N,N'-Carbonyldiimidazol in 7 ml Dimethylformamid werden bei –8°C 2,58 g 7-Amino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin in 7 ml Dimethylformamid innerhalb von 18 Minuten zugetropft. Nach 25 Minuten Röhren bei –5°C wird eine Mischung aus 3,31 g 3-[trans-4-[(2,2-Dimethoxyethyl)amino]cyclohexan]propionsäure-methylester × 0,5 Fumarsäure, 2,77 ml Triethylamin und 15 ml Dimethylformamid auf einmal zugegeben. Nach 18 Stunden Röhren bei Raumtemperatur wird auf 150 ml Wasser gegeben, 10 Minuten gerührt und abdekantiert. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus tert.Butyl-methylether/Cyclohexan kristallisiert.
Ausbeute: 4,83 g (86% der Theorie),
Schmelzpunkt: 116–118°C
R_f-Wert: 0,28 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 7 : 3)
- 40 Ber.:
C 58,16; H 6,87; N 7,54%;
Gef.:
C 58,28; H 7,00; N 7,65%.
- 45 Analog Beispiel XII wird folgende Verbindung erhalten:
(1) N-(2-Hydroxyethyl)-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-N'-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff
Schmelzpunkt: 162–165°C
50 R_f-Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 95 : 5)

Beispiel XIII

- 55 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on × HCl
Hergestellt analog Beispiel 1 aus der Verbindung des Beispiels X(1).
Schmelzpunkt: > 250°C
R_f-Wert: 0,46 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)
- 60 Ber.:
C 62,62; H 7,64; N 9,98; Cl 8,40%;
Gef.:
C 62,24; H 7,67; N 10,01; Cl 8,86%.

Beispiel XIV

- 65 1-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 4 aus der Verbindung des Beispiels XIII.
R_f-Wert: 0,26 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung: 6 : 4)

Ber.:
C 63,36; H 7,86; N 9,64; Cl 8,13%;
Gef.:
C 63,34; H 7,88; N 9,73; Cl 8,11%.

Beispiel XV

5

N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-ethanolamin

10

5,0 g N-Benzyl-N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-ethanolamin werden in 150 ml Methanol mit 1,0 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle 1 3/4 Stunden bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi hydriert. Es wird filtriert und eingedampft.

15

Ausbeute: 3,3 g (92% der Theorie),
R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,4)

Beispiel XVI

20

N-Benzyl-N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-ethanolamin

25

6,2 g N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-benzylamin-hydrochlorid, 12,8 g N-Ethyl-diisopropylamin und 5,0 g 2-Bromethanol werden 22 Stunden bei 100°C gerührt und dann abgekühlt. Es wird zwischen Essigester und Wasser verteilt, die wäßrige Phase wird mit Essigester ausgeschüttelt und die vereinigten Essigesterphasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Essigesterphase wird eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenechlorid/Methanol (9 : 1) gereinigt.

25

Ausbeute: 5,1 g (80% der Theorie),
R_f-Wert: 0,67 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9 : 1)

30

Beispiel XVII

N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-benzylamin-hydrochlorid

35

8,0 g 3-(trans-4-Aminocyclohexyl)propionsäure-methylesterhydrochlorid, 4,3 g Benzaldehyd und 5,0 ml Triethylamin in 150 ml Methanol werden mit 1,0 g Raney-Nickel bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi 4 Stunden hydriert. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Essigester und Wasser verteilt, die wäßrige Phase wird mit Natronlauge auf pH 8–9 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in Diethylether suspendiert und mit methanolischer Salzsäure versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

40

Ausbeute: 7,4 g (66% der Theorie),
Schmelzpunkt: 170–172°C

45

Ber.:
C 65,47; H 8,40; N 4,49; Cl 11,37%;
Gef.:
C 65,38; H 8,44; N 4,46; Cl 11,40%.

Beispiel XVIII

50

3-Cyclopropyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrochlorid

55

Zu 20,5 g 3,4-Bis-[2-(methansulfonyloxy)ethyl]-nitrobenzol in 200 ml Dimethylformamid werden bei 70–80°C eine Mischung aus 3,2 g Cyclopropylamin und 15,2 g N-Ethyl-diisopropylamin innerhalb von 30 Minuten zuge-tropft. Anschließend wird 6 Stunden bei 90°C geführt. Das Reaktionsgemisch wird auf 600 g Eis-Wasser-Mischung gegossen und mit tert.Butyl-methylether nochmals extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 50 ml Aceton und 50 ml Diethylether gelöst und dann mit etherischer Salzsäure versetzt. Nach einigem Rühren wird abgesaugt und der Feststoff mit wenig Diethylether und Aceton gewaschen.

60

Ausbeute: 4,7 g (30% der Theorie),
Schmelzpunkt: ab 220°C (Zers.),
R_f-Wert der freien Base: 0,65 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 95 : 5)

65

Beispiel XIX

3,4-Bis-[2-(methansulfonyloxy)ethyl]-nitrobenzol

Zu 13,6 g 3,4-Bis-(2-hydroxyethyl)-nitrobenzol (Schmelzpunkt: 117–119°C; hergestellt aus 2,4-Bis-(carboxymethyl)-nitrobenzol durch Veresterung mit Methanol/Thionylchlorid und nachfolgender Reduktion mit Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Methanol) und 18,44 g Methansulfonsäurechlorid in 160 ml Methylenechlorid werden bei 0 bis 10°C unter Röhren 17,6 g Triethylamin zugetropft. Nach zwei Stunden Röhren wird mit Eiswasser versetzt, die organische Phase wird abgetrennt, mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Kristallisation mit wenig Essigester und Röhren mit tert. Butyl-methylether gereinigt.

Ausbeute: 20,5 g (87% der Theorie),

Schmelzpunkt: 91–100°C (Zers.)

R_f-Wert: 0,81 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5)

Herstellung der Endprodukte

Beispiel 1

15 3-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-hydantoin-hydrochlorid

20 4,7 g 3-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-1-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-hydantoin werden mit 20 ml Eisessig und 50 ml 3N Salzsäure 5 Stunden unter Rückfluß erhitzen. Nach Stehen bei Raumtemperatur über Nacht wird eingeengt und der Rückstand mehrmals mit Toluol nachgedampft. Der Rückstand wird mit Aceton verrührt, der Feststoff abgesaugt, mit Aceton und Diethylether gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 3,28 g (88% der Theorie),
Schmelzpunkt: > 250°C
R_f-Wert: 0,42 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Ber.:

C 61,39; H 7,17; N 9,34; Cl 7,88%;

Gef.:

C 61,48; H 7,20; N 9,37; Cl 8,03%.

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

35 (1) 3-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5,5-dimethyl-hydantoin-hydrochlorid × H₂O
Schmelzpunkt: > 250°C
R_f-Wert: 0,41 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Ber.:

40 C 59,80; H 7,53; N 8,72; Cl 7,36%;

Gef.:

C 59,43; H 7,86; N 8,69; Cl 7,85%.

45 (2) 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on × 2 HCl × H₂O
Durchführung mit 3N Salzsäure
R_f-Wert: 0,68 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Ber.:

50 C 53,77; H 7,38; N 11,40; Cl 14,43%;

Gef.:

C 53,52; H 7,46; N 10,92; Cl 14,75%.

55 (3) 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on × 2 HCl × 0,5 H₂O
Schmelzpunkt: > 250°C
R_f-Wert: 0,74 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Ber.:

60 C 53,85; H 7,10; N 11,96; Cl 15,14%;

Gef.:

C 53,76; H 7,10; N 11,75; Cl 15,79%.

65 (4) 1-(1-Carboxymethyl-4-piperidinyl)-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid
R_f-Wert: 0,71 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)
(5) 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on × 1,1 HCl

Schmelzpunkt: > 220°C
 R_f-Wert: 0,58 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Ber.:
 C 60,24; H 7,15; N 12,77; Cl 8,89%;
 Gef.:
 C 60,33; H 7,16; N 12,92; Cl 8,63%.

5

(6) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on × 2,5 HCl × 3,5 H₂O

10

Durchführung mit 2N Salzsäure
 R_f-Wert: 0,53 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Ber.:
 C 53,31; H 7,27; N 8,88; Cl 14,05%;
 Gef.:
 C 53,43; H 7,37; N 8,88; Cl 14,17%.

15

(7) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on × 2,6 HCl × 4 H₂O

20

R_f-Wert: 0,67 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Ber.:
 C 46,57; H 7,56; N 9,87; Cl 16,25%;
 Gef.:
 C 46,43; H 7,55; N 9,79; Cl 16,21%.

25

(8) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cinnamyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on × 1,1 HCl

30

Schmelzpunkt: > 250°C
 R_f-Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 90 : 10 : 2)

Ber.:
 C 68,73; H 7,46; N 7,76; Cl 7,20%;
 Gef.:
 C 68,87; H 7,61; N 7,71; Cl 7,40%.

35

(9) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on × HCl

40

Schmelzpunkt: > 230°C (Zers.)
 R_f-Wert: 0,29 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Ber.:
 C 64,99; H 7,85; N 9,09; Cl 7,67%;
 Gef.:
 C 64,35; H 7,86; N 9,02; Cl 7,64%.

45

(10) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

50

(11) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3,5,5-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

55

(12) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(1,1,3,5,5-pentamethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

60

(13) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3,4-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

65

(14) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(2,3,4-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

60

(15) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(2,2,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

65

(16) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

60

(17) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(2-carboxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

65

(18) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-propargyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Beispiel 2

3-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-1-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-hydantoin

5 Zu 5,0 g N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-N'-[1-(methoxycarbonyl)ethyl]-N'-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff in siedendem Toluol werden 60 mg Kalium-tert.butylat gegeben und 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit wenig Eisessig versetzt und eingeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt.

10 Ausbeute: 5,1 g (100% der Theorie)

R_f-Wert: 0,53 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

Analog Beispiel 2 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-1-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5,5-dimethyl-hydantoin

15 Herstellung durch mehrstündigiges Erhitzen von 7-[2-(Ethoxycarbonyl)-2-propylamino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und [trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-isocyanat auf 160–170°C.

20 Schmelzpunkt: 131–133°C

R_f-Wert: 0,61 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

Beispiel 3

3-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-hydantoin-hydrochlorid × 0,65 NaCl

25 Eine Mischung aus 900 mg 3-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-hydantoin-hydrochlorid, 336 mg Natriumhydrogencarbonat, 490 mg 37%iger Formalinlösung und 920 mg Ameisensäure in 8 ml Wasser werden 3 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, mit Salzsäure versetzt und wieder eingeengt. Der Rückstand wird mit 2 ml Wasser gerührt und der Überstand vom Rückstand abdekantiert. Der Rückstand wird mit Toluol versetzt, es wird eingeengt und der Rückstand mit Aceton verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

30 Ausbeute: 860 g (86% der Theorie),

R_f-Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 90 : 10 : 2)

35

Ber.:

C 57,42; H 6,63; N 8,37; Cl 11,65%;

Gef.:

C 56,88; H 6,83; N 8,37; Cl 11,77%.

40

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5,5-dimethyl-hydantoin × 1,5 HCl × 0,2 H₂O

R_f-Wert: 0,40 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

45

Ber.:

C 60,07; H 7,44; N 8,41; Cl 10,64%;

Gef.:

C 60,63; H 7,73; N 8,20; Cl 10,36%.

50

(2) 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidiny]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on × 3,3 HCl × 1 NaCl × 3 H₂O

R_f-Wert: 0,73 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

55

Ber.:

C 41,72; H 6,57; N 8,85; Cl 24,07%;

Gef.:

C 40,90; H 6,21; N 8,58; Cl 24,08%.

60

(3) 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

R_f-Wert: 0,50 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

(4) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-[3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on × 2,5 HCl × 2,5 H₂O

65 Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels 8; nachfolgende Esterspaltung durch Erhitzen mit 2N Salzsäure.

R_f-Wert: 0,56 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Ber.:

C 55,57; H 7,32; N 8,93; Cl 14,14%;

Gef.:

C 55,73; H 7,15; N 8,73; Cl 13,71%.

(5) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-[3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on \times 2,7 HCl \times 4,1 H₂O

5

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels 8(1); nachfolgende Esterspaltung durch Erhitzen mit 2N Salzsäure.
R_f-Wert: 0,67 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

10

Ber.:

C 47,07; H 7,71; N 9,55; Cl 16,31%;

Gef.:

C 47,02; H 7,81; N 9,53; Cl 16,28%.

(6) 1-[trans-4-(N-Cyclopropyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

15

Durchführung analog Beispiel 3(4)

(7) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-methyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

20

(8) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(9) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(10) 1-[trans-4-(N-Butyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

25

Durchführung analog Beispiel 3(4)

(11) 1-[trans-4-(N-Cyclopentyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

Durchführung analog Beispiel 3(4)

(12) 1-[4-(2-Carboxyethyl)phenyl]-3-(3,4-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

30

Beispiel 4

1-[1-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

35

Zu 750 mg 1-[1-[2-(Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on \times 3,3 HCl \times 1 NaCl \times 3 H₂O in 25 ml Methanol werden bei -40°C 720 mg Thionylchlorid zugetropft. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand mehrfach mit Toluol und Methanol versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Methylenechlorid und 2N Kaliumcarbonat-Lösung verteilt, die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeengt.

40

Ausbeute: 450 mg (90% der Theorie),

R_f-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 80 : 20 : 2)

45

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[trans-4-(Methoxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

Durchführung mit Thionylchlorid und Salzsäuregas

50

R_f-Wert: 0,64 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

(2) 1-[trans-4-(Ethoxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

Durchführung mit Salzsäuregas

55

(3) 1-[trans-4-(Ethoxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

Durchführung mit Salzsäuregas

55

(4) 1-[trans-4-[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(2-ethoxycarbonyl-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Durchführung mit Salzsäuregas

60

(5) 1-[1-[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

Durchführung mit Salzsäuregas und Thionylchlorid

60

R_f-Wert: 0,80 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 80 : 20 : 2)

(6) 1-[1-[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

65

Durchführung mit Salzsäuregas und Thionylchlorid

R_f-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 80 : 20 : 2)

(7) 1-[1-[2-(Isobutyloxycarbonyl)ethyl]-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazoli-

din-2-on-dihydrochlorid**Beispiel 5**

- 5 1-[1-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-4-piperidinyl]-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

10 2,08 g 1-(4-Piperidinyl)-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und 4,3 g Acrylsäuremethylester werden 3 Stunden in 10 ml Methanol unter Rückfluß erhitzt. Es wird eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol und anschließend durch Kristallisation aus Methanol gereinigt.
 Ausbeute: 1,8 g (72% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 168–170°C
 R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 95 : 5 : 2)

15

Beispiel 6

- 1-[1-(Methoxycarbonylmethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

20 2,08 g 1-(4-Piperidinyl)-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on, 1,26 g Bromessigsäuremethylester, 0,3 g Natriumjodid, 10 ml Acetonitril und 1,05 g N-Ethyl-diisopropylamin werden 6 Stunden bei 60°C gerührt. Es wird eingeengt, der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt und getrocknet. Es wird eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95 : 5) gereinigt. Das Produkt wird mit 5 ml Methanol bei 0°C gerührt, der Feststoff abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und dann getrocknet.
 Ausbeute: 0,95 g (39% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 173–178°C

25

30 R_f-Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5)
 Analog Beispiel 6 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-tert.butyloxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 168–171°C

35

R_f-Wert: 0,56 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3 : 2)

- (2) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-tert.butyloxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 151–153°C

R_f-Wert: 0,53 (Aluminimumoxid; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

40

- (3) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-3-(3-cinnamyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels XIV und Cinnamylchlorid. Durchführung bei Raumtemperatur ohne Zusatz von Natriumjodid.

R_f-Wert: 0,34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 95 : 5 : 1)

45

- (4) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-3-(3-propargyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Beispiel 7

- 50 2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-4-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

4,9 g 1-Acetyl-2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-4-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-semicarbazid werden 3 Stunden auf 165–175°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (2 : 3) gereinigt.
 Ausbeute: 1,6 g (34% der Theorie),
 R_f-Wert: 0,36 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2 : 3)

Beispiel 8

- 60 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-tert.butyloxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

65 Zu 1,9 g 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-tert.butyloxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on in einem Gemisch aus 20 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran werden 3 ml 2N Natronlauge gegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 3 ml 2N Salzsäure zugesetzt und dann eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und Natriumbicarbonatlösung versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung

sung gewaschen, getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 1,6 g (100% der Theorie),

R_f-Wert: 0,38 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Analog Beispiel 8 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-tert.butylloxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on 5

R_f-Wert: 0,51 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Beispiel 9

1-[trans-4-(Carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on × 10
2 HCl × 2,5 H₂O

690 mg 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on × 2,5 HCl × 3,5 H₂O werden in 40 ml Methanol 4 Stunden bei Raumtemperatur in Gegenwart von 500 mg Palladium auf Kohle und einem Wasserstoffdruck von 50 psi hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton gerührt, der Feststoff abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 410 mg (74% der Theorie),

R_f-Wert: 0,76 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4) 20

Ber.:

C 50,00; H 7,39; N 11,10; Cl 14,10%;

Gef.:

C 49,58; H 7,44; N 10,90; Cl 14,18%. 25

Analog Beispiel 9 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-[trans-4-(Carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on × 2,5 HCl × 4 H₂O

R_f-Wert: 0,72 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4) 30

Ber.:

C 46,87; H 7,59; N 9,94; Cl 15,72;

Gef.:

C 46,85; H 7,73; N 10,04; Cl 15,26%. 35

Beispiel 10

1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on 40

Zu 0,88 g N-(2-Hydroxyethyl)-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-N'-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff und 0,6 g Triphenylphosphin in 20 ml Acetonitril werden unter Rühren bei Raumtemperatur 470 mg Azodicarbonsäure-diethylester in 5 ml Acetonitril zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenechlorid/Methanol (99 : 1 bis 97 : 3) gereinigt. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gerührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0,3 g (23% der Theorie),

Schmelzpunkt: 165—169°C

R_f-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 95 : 5) 50

Beispiel 11

1-[trans-4-(N-Acetyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on 55

Zu 240 mg 1-[trans-4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on in 5 ml Methanol werden 0,2 ml 8N NaOH zugegeben und 2 1/2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 0,8 ml 2N Salzsäure versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton gerührt, der Feststoff abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 290 mg (enthält Natriumchlorid)

R_f-Wert: 0,53 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Analog Beispiel 11 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[trans-4-(N-Methansulfonyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on 65

R_f-Wert: 0,62 (Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 479

(2) 1-[trans-4-(N-Cyclopropylcarbonyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-

- 1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
 (3) 1-[trans-4-(N-Cyclopentylcarbonyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
 (4) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(5-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
 (5) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(2-dimethylamino-carbonyl-3-methyl-imidazolidin-2-on
 (6) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(5-cyan-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
 (7) 1-[trans-4-(N-Butyryl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
 (8) 1-[trans-4-(N-Butylsulfonyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
 (9) 1-[trans-4-(N-Phenylsulfonyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
 (10) 1-[trans-4-(N-Benzoyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Beispiel 12

- 20 1-[trans-4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Zu 300 mg 1-[trans-4-(Methoxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid in 3 ml Methylenchlorid werden 0,07 ml Acetanhydrid und 0,2 ml Triethylamin zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.
 Ausbeute: 270 mg (96% der Theorie)
 R_f-Wert: 0,45 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

30

Beispiel 13

Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

35

Zusammensetzung

Wirkstoff	2,5 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1,0 ml

40

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

45

Beispiel 14

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

50

Zusammensetzung

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2,0 ml

55

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

60

65

Beispiel 15

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

5

10

Herstellung

15

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 16

20

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

25

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

30

Herstellung

35

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 17

40

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

45

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

50

Herstellung

55

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

60

65

Beispiel 18

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

5

Zusammensetzung

	(1) Wirkstoff	350,0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
10	(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
	(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
		<u>430,0 mg</u>

Herstellung

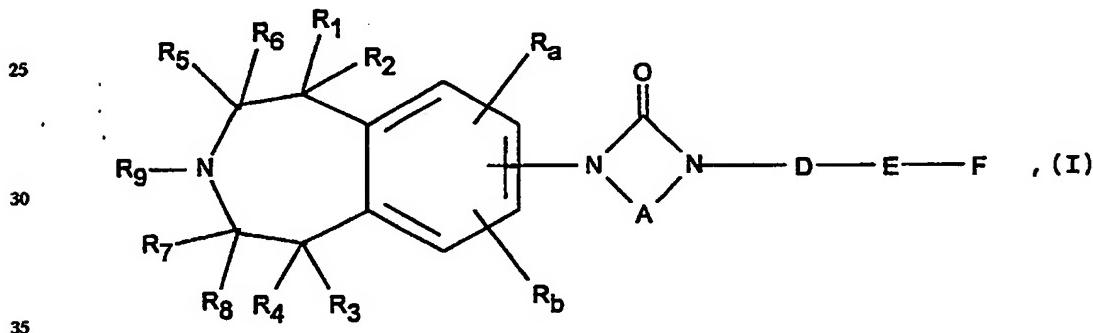
15 (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Patentansprüche

20

1. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel



in der mit den Maßgaben, daß

- (i) A eine durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine $-\text{CH}=\text{N}$ -Gruppe, in der das Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe ersetzt ist,
 - (ii) mindestens einer der Reste R₁ bis R₈ kein Wasserstoffatom,
 - (iii) R₉ eine Cyclopropylgruppe, einen durch eine Arylgruppe substituierten Alkenylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierten Alkinylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
 - (iv) D eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine $>\text{CH}$ -Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, und
 - (v) E eine $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{-Alkyl-}$ -Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylene Teil, wobei der Alkylene Teil zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR_{13} - oder N-Alkyl-NR_{13} -Gruppe substituiert sein kann,
- darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (v) erfüllt sein muß.
- A eine geradkettige Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
- eine 1,2-Cycloalkylen- oder 1,2-Cycloalkenylengruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,
- eine 1,2-Arylengruppe,
- eine $-\text{CO}-\text{NH-}$ oder $-\text{NH}-\text{CO-}$ Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann, oder eine $-\text{CH}=\text{N-}$ oder $-\text{N}=\text{CH-}$ Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann,
- R_a und R_b, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppe,
- R₁ und R₃ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonyl-

gruppe,
 R₂, R₄, R₆ und R₈ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder
 R₁ zusammen mit R₂ oder R₃ zusammen mit R₄ jeweils auch ein Sauerstoffatom,
 R₅ und R₇ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,
 R₉ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkinylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkinylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxylalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Cyanoalkyl-, Carboxylalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, N-Alkylaminocarbonylalkyl-, N,N-Dialkylaminocarbonylalkyl-, Alkoxy carbonyl-, Arylmethoxy carbonyl-, Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Amidino- oder R₁₀CO—O—(R₁₁CR₁₂)—O—CO-Gruppe, in der
 R₁₀ eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,
 R₁₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe und
 R₁₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,
 D eine Alkylengruppe,
 eine Arylengruppe,
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, und außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
 E eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR₁₃- oder N-Alkyl-NR₁₃-Gruppe substituiert sein kann, wobei
 R₁₃ eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,
 oder eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfanyl-, Sulfonyl- oder —NR₁₄-Gruppe darstellt, wobei
 R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Heteroaryl-, Arylalkyl-, Heteroarylalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Arylsulfonyl-, oder Heteroaryl sulfonylgruppe darstellt,
 und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR₁₃- oder N-Alkyl-NR₁₃-Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und R₁₃ wie vorstehend definiert ist, und
 F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine R₁₅O-Gruppe substituiert ist, wobei
 R₁₅ eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe darstellt,
 oder eine R₁₆CO—O—CHR₁₇—O—CO-Gruppe darstellen, wobei
 R₁₆ eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl- oder Arylalkoxygruppe und
 R₁₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,
 und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R₉ substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt,
 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,
 unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch R₁₈ monosubstituiert, durch R₁₉ mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R₁₈ monosubstituiert und zusätzlich durch R₁₉ mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden

sein können und
 R₁₈ eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkylphenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und
 R₁₉ eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellen, wobei
 zwei Reste R₁₉, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit
 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylenedioxygruppe darstellen
 können,
 unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Aryleiteilen eine Phenylengruppe, die
 jeweils durch R₁₈ monosubstituiert, durch R₁₉ mono- oder disubstituiert oder durch R₁₈ monosubstituiert
 und zusätzlich durch R₁₉ monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein
 können und wie vorstehend erwähnt definiert sind,
 unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Heteroarylteilen ein 5-gliedriger heteroaromaticischer Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher 1, 2 oder 3 Stickstoffatome
 enthält und in dem zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NH-Gruppe
 ersetzt sein können, wobei
 die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe durch eine oder zwei Alkylgruppen oder am Kohlenstoffgerüst auch durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe
 substituiert sein können,
 zu verstehen ist, sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist, deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.
 2. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der mit Ausnahme von
 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,
 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,
 35 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,
 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und
 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on
 40 sowie mit den Maßgaben, daß
 (i) A eine durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine -CH=N-Gruppe, in der das Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe ersetzt ist,
 (ii) mindestens einer der Reste R₁ bis R₈ kein Wasserstoffatom,
 45 (iii) R₉ eine Cyclopropylgruppe, einen durch eine Arylgruppe substituierten Alkenylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierten Alkinylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
 (iv) D eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, und
 50 (v) E eine -N(R₁₄)-Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylenanteil, wobei der Alkylenanteil zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR₁₃- oder N-Alkyl-NR₁₃-Gruppe substituiert sein kann,
 darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (v) erfüllt sein muß,
 A eine geradkettige Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
 eine 1,2-Cycloalkyen- oder 1,2-Cycloalkenylengruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,
 eine 1,2-Arylengruppe,
 65 eine -CO-NH- oder -NH-CO-Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann, oder eine -CH=N- oder -N=CH-Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann,
 R_a und R_b, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppe,
 R₁ und R₃ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Hydroxy-, Alkoxy-,
 Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonyl-
 gruppe,
 R₂, R₄, R₆ und R₈ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder 5
 R₁ zusammen mit R₂ oder R₃ zusammen mit R₄ jeweils auch ein Sauerstoffatom,
 R₅ und R₇ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,
 R₉ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 10
 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3
 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenylgruppe
 mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom
 verbunden sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkinylgruppe mit 3 bis 6
 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkinylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden
 sein kann, eine Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxylalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Cyanoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, N-Alkylaminocarbonylalkyl-, N,N-Dialkylaminocarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Arylmethoxy carbonyl-, Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Amidino- oder R₁₀CO—O—(R₁₁CR₁₂)—O—CO-
 Gruppe, in der 15
 R₁₀ eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, 20
 eine Aryl- oder Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,
 R₁₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine
 Arylgruppe und
 R₁₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen, 25
 D eine Alkylengruppe,
 eine Arylengruppe,
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 30
 Kohlenstoffatomen,
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7
 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoff- 35
 atom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, und außerdem in den vorstehend erwähnten
 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine
 Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
 E eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 40
 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, 45
 durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe
 mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoff-
 atomen, durch eine HNR₁₃- oder N-Alkyl-NR₁₃-Gruppe substituiert sein kann, wobei
 R₁₃ eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine 50
 Alkyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloal-
 kylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,
 oder eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder 55
 Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder —NR₁₄-Gruppe darstellt, wobei
 R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder 60
 Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Heteroaryl-,
 Arylalkyl-, Heteroarylalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Arylsulfo-
 nyl-, oder Heteroarylsulfonylgruppe darstellt,
 und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, 65
 durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-,
 Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6
 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine
 —HNR₁₃- oder N-Alkyl-NR₁₃-Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen
 Substituenten durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und 70
 R₁₃ wie vorstehend definiert ist, und
 F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoff-
 atomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine R₁₅O-Gruppe substituiert ist, wobei
 R₁₅ eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 75
 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder
 eine Arylgruppe darstellt,
 oder eine R₁₆CO—O—CHR₁₇—O—CO-Gruppe darstellen, wobei
 R₁₆ eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloal- 80
 koxylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl- oder
 Arylalkoxygruppe und
 R₁₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen, 85
 und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R₉ substituierten Stickstoffatom mindestens
 11 Bindungen beträgt,
 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch R₁₈ monosubstituiert, durch R₁₉ mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R₁₈ monosubstituiert und zusätzlich durch R₁₉ mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R₁₈ eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und

R₁₉ eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellen, wobei zwei Reste R₁₉, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1, 4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylengruppe, die jeweils durch R₁₈ monosubstituiert, durch R₁₉ mono- oder disubstituiert oder durch R₁₈ monosubstituiert und zusätzlich durch R₁₉ monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Heteroarylteilen ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und in dem zusätzlich eine oder zwei —CH=N-Gruppen jeweils durch eine —CO—NH-Gruppe ersetzt sein können, wobei

die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe durch eine oder zwei Alkylgruppen oder am Kohlenstoffgerüst auch durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,

zu verstehen ist, sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist, deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

3. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der mit Ausnahme von 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

sowie mit den Maßgaben, daß

(i) A eine —CH₂CH₂-, —CH₂CH₂CH₂-, —CH₂CO- oder —COCH₂-Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert ist, oder eine —C(CH₃)=N-Gruppe,

(ii) mindestens einer der Reste R₁ bis R₈ kein Wasserstoffatom,

(iii) R₉ eine Alkinylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Cyclopropyl- oder Cinnamylgruppe,

(iv) D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1,4-Piperidinylengruppe,

(v) E eine —N(R₁₄)-Alkylen-Gruppe,

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (v) erfüllt sein muß,

A eine —CH₂CH₂-, —CH₂CH₂CH₂-, —CH=CH-, —CH₂CO- oder —COCH₂-Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,
eine —CH=N- oder —N=CH-Gruppe, in der jeweils das Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann,

R₈ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Cyano-gruppe,

R_b ein Wasserstoffatom,

R₁ und R₃ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R₂, R₄, R₆ und R₈ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder

R₁ zusammen mit R₂ oder R₃ zusammen mit R₄ jeweils auch ein Wasserstoffatom,

R₅ und R₇ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Phenyl-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R₉ ein Wasserstoffatom, eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkyleteil, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom

verbunden sein kann, eine Alkinylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkinylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxylalkyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Alkoxy carbonyl-, Phenylmethoxy carbonyl-, Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe,

5

D eine Alkylengruppe,
eine 1,4-Phenylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1,4-Cyclohexylengruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1,4-Piperidinylengruppe, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist,

10

E eine Alkylengruppe,

eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder $-NR_{14}$ -Gruppe darstellt, wobei

15

R_{14} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Phenylalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den Alkylteilen der Cycloalkylalkyl- und Phenylalkylgruppe darstellt, und

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten,

20

wobei der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R_9 substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt, und

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- und Alkyleneite jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkyleneiten höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist, deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

25

4. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der mit Ausnahme von 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

30

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

35

sowie mit den Maßgaben, daß

(i) A eine $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CO-$ oder $-COCH_2$ -Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert ist, oder eine $-C(CH_3)=N$ -Gruppe,

40

(ii) mindestens einer der Reste R_1 bis R_8 kein Wasserstoffatom,

(iii) R_9 eine Cyclopropyl-, Propargyl- oder Cinnamylgruppe,

(iv) D eine 1,4-Piperidinylengruppe,

(v) E eine $-N(R_{14})-CH_2$ -Gruppe,

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (v) erfüllt sein muß,

A eine $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CO-$ oder $-COCH_2$ -Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

45

eine $-CH=N-$ oder $-N=CH$ -Gruppe, in der jeweils das Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann,

R_a und R_b jeweils ein Wasserstoffatom,

R_1 und R_3 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Cyano-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe,

50

R_2 , R_4 , R_6 und R_8 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe oder

R_1 zusammen mit R_2 oder R_3 zusammen mit R_4 jeweils auch ein Sauerstoffatom,

R_5 und R_7 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Carboxy-, Methoxy-, carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe,

55

pe,

R_9 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine in 3-Stellung gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe oder ein oder zwei Methylgruppen substituierte Allylgruppe oder eine Propargylgruppe,

60

D eine 1,4-Phenylengruppe,

eine 1,4-Cyclohexylengruppe oder

eine 1,4-Piperidinylengruppe, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist,

65

E eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Methylengruppe, in der W ein Sauerstoffatom oder eine $-NR_{14}$ -Gruppe darstellt, wobei

R_{14} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzyl-,

Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellt, und

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten,

wobei der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R₉ substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt, deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

5. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der mit Ausnahme von insbesondere die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I mit Ausnahme von

10 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

15 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidiny]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidiny]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-

2-on

sowie mit den Maßgaben, daß

(i) A eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte -CH₂CO-Gruppe oder eine

-C(CH₃)=N-Gruppe,

(ii) R₉ eine Cyclopropyl- oder Cinnamylgruppe,

(iii) D eine 1,4-Piperidinylengruppe,

(iv) E eine -N(R₁₄)-CH₂-Gruppe,

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (iv) erfüllt sein muß,

25 A eine -CH₂-CH₂-Gruppe, eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte -CH₂CO-Gruppe oder eine -C(CH₃)=N-Gruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom,

R₁ bis R₈ jeweils ein Wasserstoffatom,

R₉ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Cyclopropyl- oder Cinnamylgruppe,

D eine 1,4-Cyclohexylengruppe oder

30 eine 1,4-Piperidinylengruppe, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist,

E eine -CH₂- oder -CH₂CH₂-Gruppe oder

35 eine über das Stickstoffatom mit der 1,4-Cyclohexylengruppe des Restes D verknüpfte -NR₁₄-CH₂-Gruppe, wobei

R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder Methansulfonylgruppe darstellt, und

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe substituiert ist, bedeuten, wobei der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R₉ substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt,

40 deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

6. Folgende cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) 1-[trans-4-(Carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(2) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(3) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(4) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(5) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(6) 1-[trans-4-(Carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(7) 1-[trans-4-(N-Acetyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

55 deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.

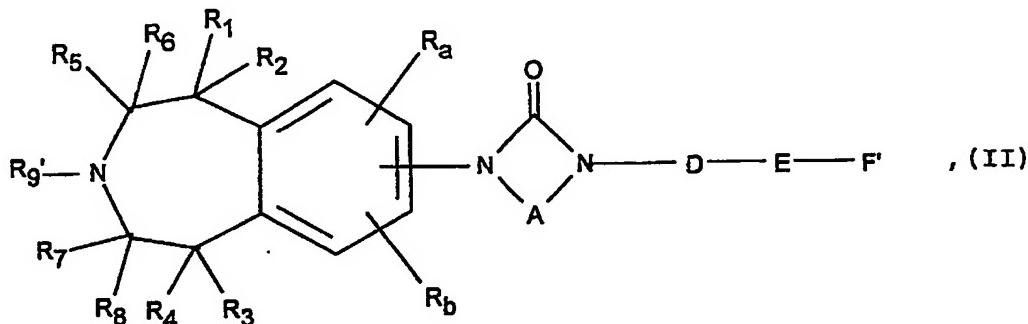
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7,

dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₉ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und F eine Carboxylgruppe darstellt oder F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und R₉ ein Wasserstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

5



in der

A, D, E, R₁ bis R₈, R_a und R_b mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß F' die für F in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzt und R₉ einen mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe oder

R₉' die für R₉ in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzt und F' eine mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet,

in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₉ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und F eine Carboxylgruppe darstellt oder F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und R₉ ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird oder

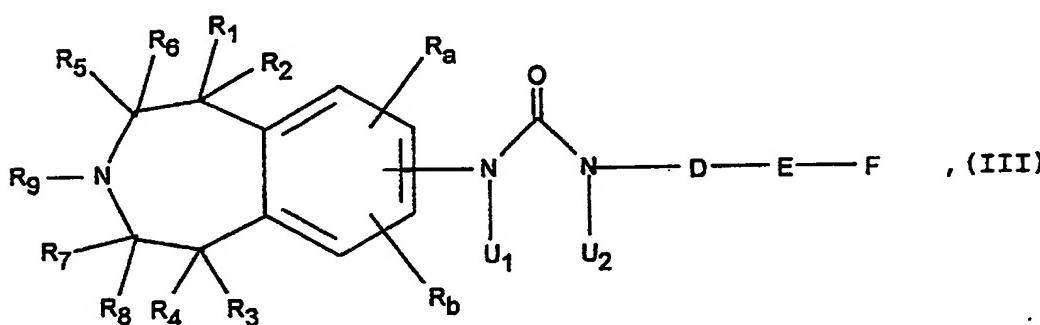
b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine endständige Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

20

25

30

35



in der

R₁ bis R₉, R_a, R_b, D, E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

einer der Reste U₁ oder U₂ ein Wasserstoffatom und

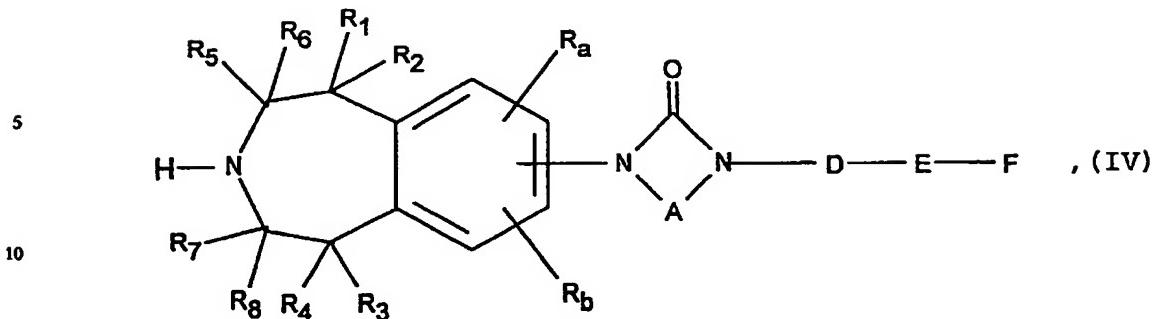
der andere der Reste U₁ oder U₂ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, in der eine endständige Methylengruppe durch eine Z₁-CO-Gruppe ersetzt ist, wobei Z₁ eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, cyclisiert wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₉ eine der bei der Definition des Restes R₉ in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl- oder Arylalkylreste darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

55

60

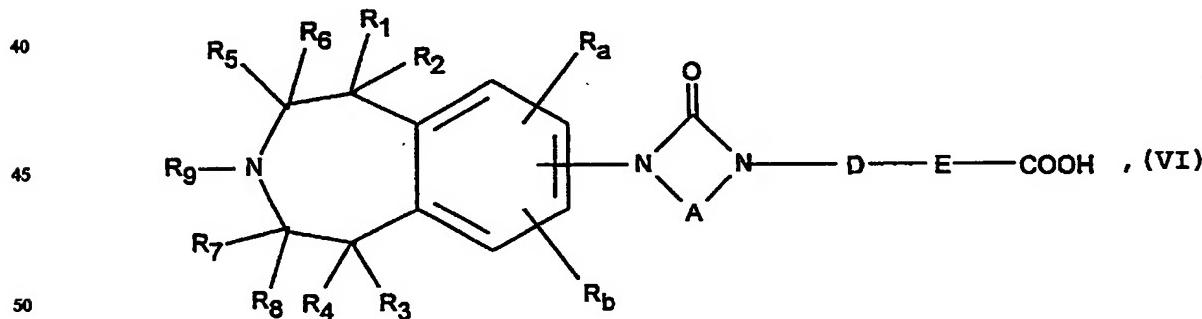
65



15 in der
R₁ bis R₈, R_a, R_b, A, D, E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20 Z₂ – R₂₀, (V)

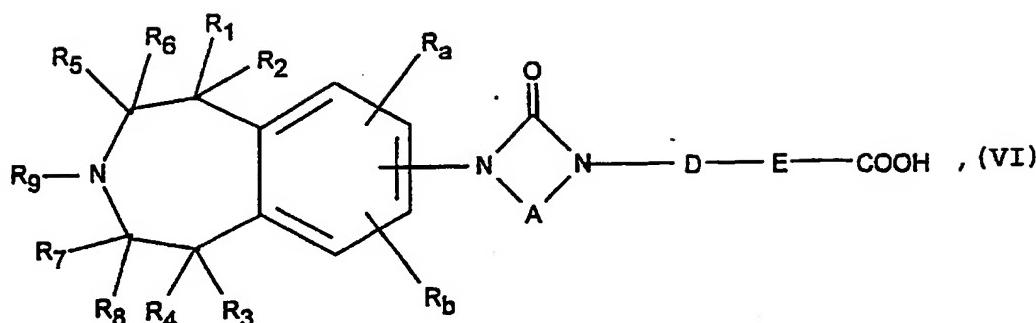
25 in der
R₂₀ eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkinylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkinylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Cyanoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, N-Alkylaminocarbonylalkyl- oder N, N-Dialkylaminocarbonylalkylgruppe, in denen der Arylteil und die Alkylteile wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, und Z₂ eine nukleophile Austrittsgruppe oder
Z₂ zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes R₂₀ ein Sauerstoffatom bedeuten, umgesetzt wird oder
d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Carbonylgruppe, die durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine R₁₅O-Gruppe substituiert ist, darstellt, eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



55 in der
R₁ bis R₉, R_a, R_b, A, D, und E wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten reaktionsfähigen Derivate mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

HO – R₂₁, (VII)

60 in der
R₂₁ eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Arylalkylgruppe oder eine R₁₅-Gruppe, wobei
R₁₅ eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe darstellt,
bedeutet, umgesetzt wird oder
e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine R₁₀CO-O-(R₁₁CR₁₂)-O-CO-Gruppe darstellt, eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der
R₁ bis R₉, R_a, R_b, A, D, und E wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

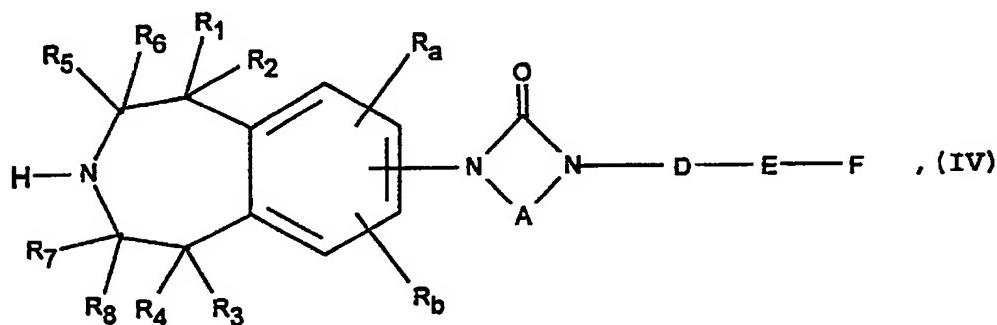
Z₃ – R₂₂, (VIII)

20

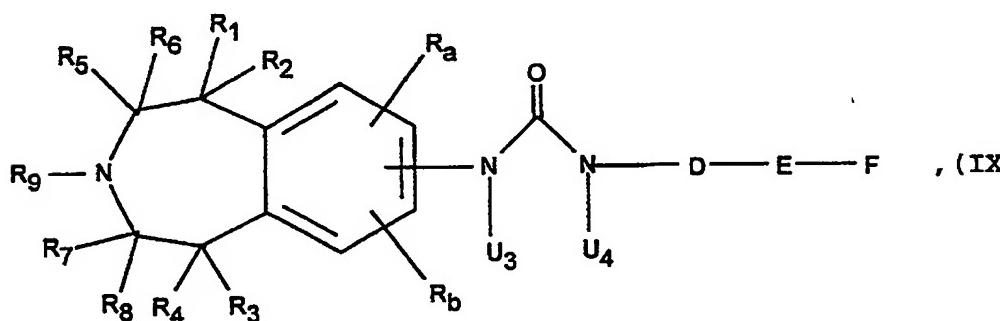
in der
R₂₂ eine R₁₀CO—O—(R₁₁CR₁₂)-Gruppe, wobei R₁₀ bis R₁₂ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, und

Z₃ eine nukleophile Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₉ eine Alkylgruppe mit 2 Kohlenstoffatomen darstellt, die in 2-Stellung durch eine Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Amino carbonyl-, N-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, eine Verbin dung der allgemeinen Formel

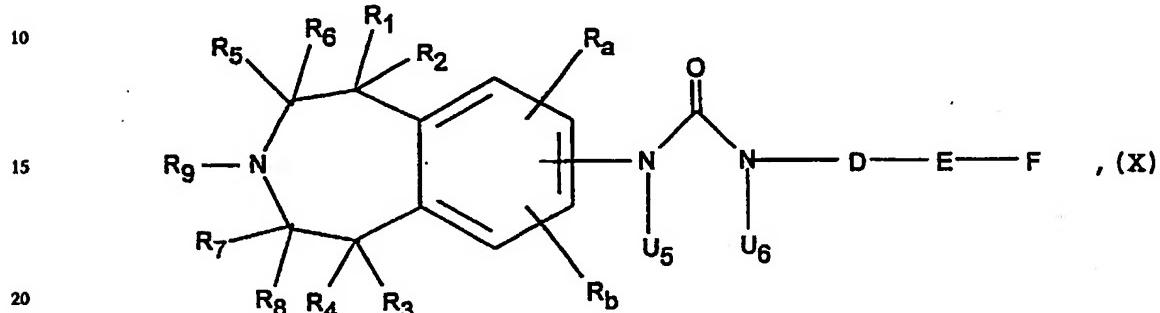


in der
R₁ bis R₉, R_a, R_b, A, D, E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,
mit einem Ethylen, das durch eine Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, umgesetzt wird oder
g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituierte —CH=N- oder —N=CH- Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

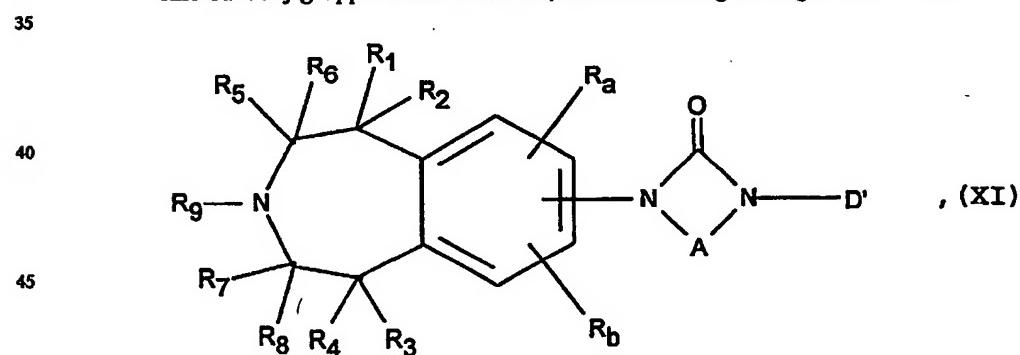


in der
R₁ bis R₉, R_a, R_b, D, E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

einer der Reste U₃ oder U₄ ein Wasserstoffatom und
 der andere der Reste U₃ oder U₄ eine R₂₃-CO-NH-Gruppe bedeuten, wobei R₂₃ ein Wasserstoff-
 atom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe darstellen, cyclisiert wird oder
 h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine geradkettige Alkylen-
 gruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellt, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen,
 durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im
 Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R₁ bis R₉, R_a, R_b, D, E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,
 einer der Reste U₅ oder U₆ ein Wasserstoffatom und
 25 der andere der Reste U₅ oder U₆ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine
 Trifluormethyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 oder 3
 Kohlenstoffatomen bedeuten, welche zusätzlich endständig durch eine nukleophile Austrittsgruppe
 substituiert ist, cyclisiert wird oder
 30 i) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D eine gegebenenfalls durch eine
 oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt, in
 der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und außerdem in den vorstehend erwähnten
 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch
 eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine Verbindung der allgemeinen Formel



50 in der
 R₁ bis R₉, R_a, R_b und A wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und
 D' die gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7
 Kohlenstoffatomen darstellt, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das
 55 Ringstickstoffatom mit einem Wasserstoffatom verknüpft ist und außerdem in den vorstehend 5- bis
 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine
 Carbonylgruppe ersetzt sein kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₅-E'-F, (XII)

oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

CH₂=CH-F, (XIII)

in denen

F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,
 E' eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit
 jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlen-
 stoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder

Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR₁₃- oder N-Alkyl-NR₁₃-Gruppe substituiert sein kann, wobei

R₁₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,
Z₃ eine nukleophile Austrittsgruppe bedeuten und

zusätzlich die Vinylgruppe in einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, alkyliert wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁₄ ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der R₁₄ eine Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkylcarbo-

nyl-, Cycloalkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe darstellt, und/oder erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65